

Lane Medical Library

**BLOEDPLAATJES
EN THROMBOSE**

E. BEHR

Groningen

STELLINGEN.

I

In de pathogenese van de silicosis pulmonum spelen mechanische beschadigingen door de kwartskristallen een groote rol.

II

De leucosarcomatosis (Sternberg) is een ziekte sui generis.

III

De arterio-encephalographie is een waardevol hulpmiddel in de diagnostiek van de hersentumoren.

IV

De hypophysis produceert in de zwangerschap geen Prolan.

V

De meening van Staub—Traugott, dat bij niet-diabetici na een tweede koolhydraatdosis bij een dubbelbelastingsproef met koolhydraten, een hyperglycaemische reactie zou ontbreken of althans veel geringer zou zijn, dan die de eerste tengevolge heeft, is onjuist.

VI

Pituitrine werkt niet op de gladde spieren van de milt.

VII

Het verdient overweging om na resectie wegens sommige gevallen van penetreerende maagzweer, de buik te draïneeren.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154010_0066

BLOEDPLAATJES EN THROMBOSE.

BLOEDPLAATJES EN THROMBOSE

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN
DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEES-
KUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE
GRONINGEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR
MAGNIFICUS, Dr. H. J. BACKER, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN
NATUURKUNDE, TEGEN DE BEDENKINGEN
VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 3 JULI 1931,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR DOOR

EPHRAIM BEHR, ARTS,

GEBOREN TE ASSEN

Aan mijn Ouders.
Aan mijn Vrouw.

Bij het verschijnen van dit proefschrift is het mij een aangename plicht, U, Hooggeleerden, oud-Hooggeleerden en Lectoren van de Geneeskundige en Philosophische Faculteiten aan de Universiteit te Groningen, te danken voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

Bovenal geldt dezen dank U, Hooggeleerde Deelman, hooggeachte Promotor. Het is niet in de eerste plaats wegens den steun en voorlichting bij deze dissertatie, welke U mij wel hebt willen verleen. Veel meer toch hebt Gij voor mij gedaan. Eerst als assistent, nu als prosector, geniet ik dagelijks de voordeelen, welke een geregeld contact met U opleveren.

Ook voor Uwe belangstelling in mij, buiten de engere laboratoriumwerkzaamheden, blijf ik U zeer erkentelijk.

Sehr geehrter Herr Professor Wegelin. Die Zeit, welche ich bei Ihnen verbrachte, bleibt mir in steter Erinnerung. Sie war eine durchaus lehrreiche und angenehme. Ich schätze mich glücklich, dass ich von Ihnen einen Teil meiner Ausbildung empfangen durfte. Auch Ihren wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern bleibe ich sehr erkenntlich.

Mijn vroegere, zoowel als tegenwoordige mede-assistenten dank ik voor hun prettige en collegiale omgang. U, waarde Schönfeld Wichers, wensch ik een spoedig herstel.

Tenslotte wil ik mijn grooten dank uitspreken aan allen, welke mij bij de bewerking van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest. Gij, waarde Mej. Jansonius, en ook Gij, waarde Van Driessen, welke mij in het bijzonder steun verleenden, weest ervan overtuigd, dat ik dit zeer op prijs weet te stellen. Ook U, waarde De Wolff, wil ik een woord van dank betuigen voor Uw hulp mij bij de samenstelling van mijn statistische gegevens verleend.

De samenwerking met het geheele personeel was voor mij steeds een zeer aangename. Ik zeg hun daarvoor gaarne dank.

HOOFDSTUK I.

Inleiding.

De physioloog London¹⁾ publiceerde in 1923 een methode voor angiostomie. Deze bestond in het hechten van metalen canules in bloedvaten, het implanteeren van een deel van een arteriewand in een vena of omgekeerd. Hierbij kwamen merkwaardige resultaten aan het licht. Het bleek namelijk, dat, wanneer hij zijn proefdieren (honden) met eenige kans op succes in het leven wilde houden, hij aan de groote ingreep een kleinere vooraf diende te laten gaan. Deed hij dit niet, dan gingen zijn dieren in aansluiting aan de angiostomie met opvolgende thrombose als regel snel te gronde. De kleine ingreep — welke 10—14 dagen van te voren plaats moest hebben — kon bestaan in een onbeduidende manipulatie aan een of andere buikvene, b.v. onderbinding van een kleine miltvene. Veelal werd vóór de angiostomie een darmfistel aangelegd, welke dan de vooroperatie verving.

Budde en Kürten²⁾ hebben deze proeven op konijnen herhaald. Zij namen aan, dat de niet-voorbehandelde proefdieren van London stierven aan een uitgebreide thrombose van de vena portae, het vat waaraan de angiostomie werd uitgevoerd. Blijkbaar ontstonden door de vóór-operatie factoren, welke remmend werkten op de thrombose-vorming. Zij dachten, dat er een zekere „antigeen” werking bij in het spel was. Als vóór-operatie kozen zij een laparotomie met onderbinding van een miltvene, of ook wel de onderbinding van een mesenteriaalvene van dunnen of dikken darm. Bij alle dieren, waar deze voor-operatie niet geschiedde, ontstond in aansluiting aan „dè” operatie (draad door vena portae en deze draad hechten in den voorsten buikwand) een al of niet doodelijke porta-thrombose; de wèl-voorbehan-

1) E. S. London, Pflügers Archiv Bd. 201, bldz. 360, 1923.

2) Budde en Kürten, Zentralbl. f. Chir. 1924, No. 49.

delde dieren bleven niet alleen gezond, maar vertoonden ook nooit — bij verder geheel gelijke operatietechniek — eenig spoor van thrombose.

Dit scheen het thrombose-vraagstuk een heel eind nader tot zijn oplossing te hebben gebracht, vooral wat betreft de post-operatieve thrombose. Dat er desondanks niet veel aandacht aan deze belangwekkende proeven werd geschonken, laat zich niet gemakkelijk verklaren. Want belangwekkend waren deze resultaten toch in hooge mate. Immers een vrijwel geheel onschuldige ingreep zou het proefdier (zoowel hond als konijn) voor een ernstige post-operatieve complicatie behoeden! Het leek ons dan ook zeer de moeite waard om de oorzaken van dit eigenaardig verschijnsel uitvoerig na te gaan.

Terwijl ik hiermede bezig was, schreef het *Hector Treub-fonds* te Amsterdam een prijsvraag uit, uitsluitend handelend over de proeven van Budde en Kürten, waarbij als opgave werd gesteld om na te gaan, of de beschuttende werking welke van de beschreven vóór-operatie bleek uit te gaan, óók bestond indien voor de onderbinding (dus als vóór-operatie) werd gekozen een peripheer gelegen vena¹⁾. Dit was dus wel een bewijs, dat het vraagstuk ook elders belangstelling had getrokken. Zonder echter op de uitvoerige beschrijving van mijn proeven of op de resultaten ervan te willen vooruitloopen, was ik op het moment waarop deze prijsvraag werd uitgeschreven, zeer sceptisch gestemd tegenover de juistheid van de waarnemingen der genoemde onderzoekers, en had ik mij toen reeds afgevraagd, of zij niet slachtoffers waren geweest van zeer ongelukkige omstandigheden. Immers de eerste keer dat men, door een draad te leggen door de vena portae van een konijn en dezen draad vast te hechten aan den voorsten buikwand, zonder vóór-operatie — geen thrombose kreeg, zou reeds een sterke aanwijzing zijn, dat de overige proefopzet niet deugdelijk zou blijken. Want terecht zou men zich dan kunnen afvragen, hoe men ooit uit zou willen maken, welk effect een vóór-operatie zou bezitten, indien er bij de „grootte”

¹⁾ N. T. v. G. 1930 I, blz. 3160.

operatie toch geen thrombose zou ontstaan? Welnu, deze ervaringen had ik reeds opgedaan op het tijdstip, dat Kropveld¹⁾ een waarschuwende stem liet hooren tegen het bestuur van het *Hector Treub-fonds*, om niet à priori de waarnemingen van Budde en Kürten als juist op te vatten. Ik kon het dan ook geheel en al met Kropveld eens zijn, te meer daar er ook een aantal andere onderzoekers feiten vaststelden, welke van die van Budde en Kürten geheel en al verschilden. Zoo vond Emmerich²⁾ — die overigens geheel en al de voorschriften van Budde en Kürten opvolgde, echter ook naging of periphäre vaten dezelfde fenomenen vertoonden, en of misschien splanchnicusvaten niet eerder tot thrombose neigen dan periphäre vaatgebieden — onder 25 geöpereerde dieren (waarvan 13 aan de vena jugularis en 12 aan de vena portae) slechts 5 keer een thrombose en van deze 5 hadden er 3 een vóór-operatie ondergaan. Terecht zegt Emmerich dan ook, dat hij „eine besondere Schutzwirkung gegen Thrombosenbildung durch eine Voroperation” niet vond.

Geheel in overeenstemming zouden onze resultaten blijken te zijn met de proeven van Haberland³⁾, die bij geheel aseptische operatie, ook zonder voor-operatie nooit een thrombose zag ontstaan! In een volgend hoofdstuk zal ik mijn proeven uitvoerig mededeelen. Reeds nu wil ik er evenwel op wijzen, dat ik inderdaad bij welke ingreep ik ook toepaste en welke ingreep alleen ten doel had een vreemd lichaam (draad) in een vat te brengen, àl of niet gepaard gaande met afknikking of afsnoering van dit vat, nooit thrombose zag ontstaan.

Vanwaar nu deze verschillen in resultaten? Emmerich bestreed weliswaar de opvattingen van London, Budde en Kürten, maar tenslotte zag hij nog in een aantal van zijn gevallen thrombose ontstaan. Haberland echter zag het geen enkele maal, en ook mij verging het als hem. Mogelijk schuilde er een verschil

1) Kropveld, S. M., N. T. v. G. 1930 I, blz. 3323.

2) Emmerich, F., Arch. f. Klin. Chir., Bd. 147, 1927 bldz. 499.

3) Geciteerd naar Emmerich.

in proef-object, waar de proef-opstelling overigens overal dezelfde is. Inderdaad experimenteerde London op honden, echter Budde en Kürten werkten met konijnen. Ook Emmerich gebruikte konijnen, en ook mij diende het konijn als proef-dier. Deze oorzaak konden de verschillende resultaten dus niet hebben. Welke oorzaak het dan wel is, of welke factoren hier dan wel een rol in gespeeld hebben, laat zich slechts gissen. We zullen er echter wel een aantal van tegenkomen, wanneer we de oorzaken van de thrombose gaan bespreken. Want dat ook de negatieve resultaten van mijn eerste reeks proefnemingen belang hadden, spreekt vanzelf: ze prikkelden tot andere proeven, tot het stellen en het trachten op te lossen van andere vragen, waaraan waarnemingen aan de sectietafel gedaan, eveneens medegewerkt hebben.

II.

Iedereen, die een sectie bijgewoond heeft van een lijk, waarin uitgebreide thrombose gevonden wordt, zal getroffen zijn, door de uitgebreidheid welke deze vaatproppen aan kunnen nemen en welk een groote gewichtshoeveelheid zij kunnen vormen. Wanneer men zich indenk't welk een hoeveelheid eenige tientallen grammen thrombusmassa vertegenwoordigt, dan zal men moeten toegeven, dat — ook zonder nauwkeurige wegingen — soms eenige honderden grammen aanwezig kunnen zijn. Zoo komen we tot de conclusie, dat bij de zuivere witte en gelaagde thrombi een groot deel van dit gewichtsvolume, ingenomen wordt door de bloedplaatjes. In dergelijke thrombusmassa's moeten enorme hoeveelheden bloedplaatjes aanwezig zijn. Waar komen deze vandaan? Worden ze uit het stroomende bloed gehaald en juist zooveel als „noodig” is? Of grijpt er een of andere geheimzinnige „reflex”-werking plaats en wordt de leverancier der bloedplaatjes tot verhoogde werkzaamheid aangezet en is er dus verhoogde productie? Of geschiedt beide? En, indien van deze veronderstellingen iets juist mocht blijken, zou dan het resultaat van Budde en Kürten kunnen berusten op veranderde „reflex”-

werking? Zoo werd dus de vraagstelling een betrekkelijk scherpe: welke zijn de veranderingen die de bloedplaatjes bij het ontstaan van thrombose — vooral quantitatief — vertoonen? Zijn hier wetmatigheden te ontdekken en vast te leggen en is het geheel der proefuitkomsten vergelijkbaar met wat we in de menschelijke pathologie zien gebeuren?

Allereerst zullen we nu onze aandacht bepalen bij de ontstaanswijze van den thrombus en daarbij vooral onze aandacht schenken aan wat tot nu toe experimenteel hiervan bekend is geworden. In het bijzonder zullen we dan te letten hebben op de rol, welke de bloedplaatjes hierbij spelen en aan welke wisselingen deze elementen blootgesteld zijn. Vervolgens zal ik mijn eigen experimenteele gegevens bespreken, welke ik zal verdeelen in twee gedeelten, n.l. 1e. in die, welke meer speciaal gericht zijn op de proeven van Budde en Kürten en 2e. in die, welke rekening houden met de aantallen thrombocyten, vóór, tijdens en na het doen ontstaan van thrombose. En dit laatste weer bij: a) gezonde proefdieren en b) bij kunstmatig anaemisch gemaakte dieren. Deze uitkomsten onder a) en b) zullen met elkaar worden vergeleken, terwijl ik tenslotte in het laatste hoofdstuk een statistiek zal geven van de thrombose-gevallen, waargenomen op een aantal van 2500 obducties, gedurende de jaren 1924-1930 in het Pathologisch Anatomisch Laboratorium te Groningen, waaraan nog enkele beschouwingen zullen worden toegevoegd.

HOOFDSTUK II.

Historische beschouwingen over de thrombose.

Het is zeker geen gemakkelijke — en bij den tegenwoordigen omvang der betreffende literatuur zelfs een vrijwel onmogelijke — taak, een eenigszins volledig beeld te geven van de ontwikkeling van het thrombosevraagstuk. Toch heeft een dergelijke historische beschouwing, juist voor mijn onderzoek groote waarde. Hand in hand toch met de geschiedenis van de thrombose, gaat die van de bloedplaatjes. De vraagstukken, die zich bij de thrombose voordoen zijn zoo innig vastgekoppeld aan die der bloedplaatjes, en omgekeerd is de geheele leer der bloedplaatjes zóó samengeweven met die der thrombose, dat het niet mogelijk schijnt en ook zeer gedwongen zou aandoen, om beide afzonderlijk te behandelen. In het volgende zal ik dit dan ook niet doen en wanneer ik voorloopig niet al te lang bij de bloedplaatjes staan blijf, ligt dat aan het feit, dat van de twee onderwerpen, welke ik hier in mijn beschouwingen betrek: thrombose en bloedplaatjes, de acten over de laatste, wat betreft hun ontstaan en functie vrijwel gesloten zijn, terwijl juist het thrombosevraagstuk nu meer dan ooit in het centrum der belangstelling staat, en op een oplossing wacht.

De geschiedenis der bloedplaatjes is lang en gaat terug tot 1842, toen *Donné*¹⁾ voor het eerst op dit 3e vormelement van het bloed wees. Wel zag men toen allerhande verontreinigingen in de praeparaten mede aan voor bloedschijffjes, maar het was reeds een verdienste er op gewezen te hebben.

*Laker*²⁾, aan wien ik deze bijzonderheden ontleen, noemt dit de eerste periode van het bloedplaatjesonder-

¹⁾ De l'origine du sang, de leur mode de formation et de leur fin. Comptes rendus de l'acad. des sciences 1842, T. XIV, p. 366 (geciteerd naar *Laker*.²⁾)

²⁾ *C. Laker*. Die Blutscheibchen sind konstante Formelemente des normal zirkulierenden Säugetierblutes. Virch. Arch. Bd. 116, Blz. 28.

zoek. De tweede periode vangt, volgens hem, aan in 1882, het jaar waarin Hayem¹⁾ de „haematoblasten” beschreef, welke hij in verband bracht met de bloedstolling. Zijn beschrijving van deze „haematoblasten” klopt tot in bijzonderheden met die, welke wij van de bloedplaatjes kennen. Hij dacht echter, dat het voorstadia waren van de roode bloedlichaampjes. In ieder geval is het zijn verdienste, de aandacht op deze lichaampjes gevestigd te hebben.

Het bleef echter aan Bizozzero voorbehouden de ware beteekenis van deze bloedschijfjes te erkennen. In zijn artikel „Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung”²⁾ geeft hij een nauwkeurige beschrijving van de Hayem'sche hämatoblasten en toont hij aan, dat het onwaarschijnlijk is, dat men hier met voorstadia van roode bloedlichaampjes te maken zou hebben. Hij meent integendeel met een derde, zelfstandig, gepraeformeerd bloedbestanddeel te doen te hebben. Belangrijk was, dat hij ze niet alleen in het bloed buiten het lichaam kon aantoonen, maar ook in het stroomende bloed in de vaten. Zijn klasieke proefopstelling leerde verder, dat deze bloedschijfjes een belangrijke rol speelden bij het ontstaan van den witten thrombus. Tot dien tijd schreef men het ontstaan hiervan n.l. toe aan de witte bloedcellen. Het optreden van Bizozzero noemt Laker het derde tijdvak.

De vierde periode wordt dan gekenmerkt door een fellen strijd omtrent de ontstaanswijze van de bloedplaatjes. Zijn het gepraeformeerde bloedbestanddeelen en zoo ja, waar worden zij gevormd? Het zou te ver voeren hier iedere theorie of elk artikel, dat hierover verschenen is, te willen bespreken. Wel kan men zeggen, dat deze vierde periode voor de meeste onderzoekers afgesloten is met de onderzoekingen van Wright³⁾, welke, zooals bekend is, de bloedplaatjes vermoedt te ontstaan uit de megakaryocyten van het beenmerg. Naegeli⁴⁾ somt een zeer groot aantal

1) Arch. de physiol. norm. et path. 1878, p. 692 (cit. n. Laker).

2) Virch. Arch. Bd. 110.

3) Virch. Arch. Bd. 186, 1906.

4) Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Julius Springer 1923.

onderzoekers op, die zich aan den kant van Wright hebben geschaard. Bijzonder treffend zijn de onderzoekingen van Ogata¹⁾. Deze kon aantoonen, dat het aantal bloedplaatjes in het bloed evenredig is met en zich evenredig gedraagt naar het aantal megakaryocyten, dat men in het beenmerg vindt: bij een verhoogd aantal bloedplaatjes vindt men meer beenmergreuscellen en omgekeerd. Dit wordt niet altijd gevonden. Ook ik zelf heb bij een aantal gevallen van thrombose bij menschen, waarin men een verhoogd aantal thrombocyten vermoeden mag (waarop nog nader terug te komen is), het beenmerg regelmatig gemicroscopiseerd. Wel krijgt men den indruk, dat er in die gevallen een grooter aantal megakaryocyten aanwezig is, maar de vraag blijft gewettigd of deze cellen nu ook meer thrombocyten produceeren. Het is immers zeer goed mogelijk, dat ook bij een gelijkblijvend aantal megakaryocyten door verhoogde productie, het vaker en sneller loslaten der pseudopodiën, meer bloedplaatjes in de circulatie komen. Wij zullen in dergelijke gevallen tevergeefs naar een morphologisch substraat van het te groote aantal bloedplaatjes, in het beenmerg zoeken. De tegenwerpingen die o.a. Schilling tegen de Wright'sche theorie maakt, zijn, waar ze deze punten betreffen, niet steekhoudend. Schilling zelf²⁾ geeft een nieuwe theorie en beschouwt de bloedplaatjes *niet* als gepraeformeerd, doch als resten van ten-ondergegene erythrocyten. Weinigen hangen deze opvatting aan.³⁾

In den allerlaatsten tijd, nu nieuwe onderzoekingsmethoden hun intrede hebben gedaan, zijn nieuwe bewijzen bijgebracht voor de juistheid van de theorie van Wright. Zoo merken Stahl, Horstmann en Hilsnitz⁴⁾ in hun conclusies woordelijk op: „aus dem, nur den Plättchen und Megakaryocyten gemeinsamen, streng specifischen Ausfall der Jodimprägnation, werden bestimmte Schlüsse gezogen, die zugunsten der Wright-

1) Ogata, Ziegler's Beiträge Bd. 52.

2) V. Schilling, Physiologie der blutbildenden Organe, in Bethes Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. VI, I. Hälfte, bld. 763.

3) Zie Naegeli (l.c.)

4) Virch. Arch. 257, 1925.

schen Theorie sprechen. Gestützt auf den Ausfall der Jodfärbung im Erythroblasten wird die Wahrscheinlichkeit einer Art der Plättchenentstehung wie sie Schilling in seiner Plättchentheorie vertritt, in Abrede gestellt." H. A. Abramson¹⁾ vond, dat de elektrokinetische potentiaal van leucocyten en bloedplaatjes dezelfde is, wat op een gelijksoortige cel-afkomst uit het beenmerg zou kunnen wijzen. Lymphocyten en roode bloedlichaampjes hebben een hoogere waarde. De oppervlaktespanningsveranderingen zijn voor leucocyten en bloedplaatjes dezelfde, wat eveneens voor de theorie van Wright zou pleiten. Hierbij sluit aan de waarneming van Roskin en Grünbaum²⁾, dat de bloedplaatjes een positieve oxydasereactie bezitten.

Uit dit alles mag men dus besluiten, dat naar alle waarschijnlijkheid de theorie van de bloedplaatjesgenese, door Wright juist beschreven is. In dat geval zou het vierde tijdvak van Laker dus afgesloten zijn.

Voor ons eigen onderzoek is deze quaestie echter van ondergeschikt belang, immers, uit de inleiding blijkt, dat wij ons wilden bezig houden met het opsporen van het verband tusschen het aantal bloedplaatjes en de thrombose, terwijl, indien mocht blijken, dat er bij thrombose een verhoogde productie van het aantal thrombocyten mocht bestaan, het ons minder zou interesseeren, welke elementen de producenten zouden blijken te zijn. Dit laatste is — zooals gezegd — reeds ten deele uitvoerig door Ogata bestudeerd.

Wenden wij nu allereerst onze aandacht aan de thrombose! Dan doet zich direct de vraag voor: wat verstaat men hieronder? Met Virchow³⁾ ⁴⁾ verstaan wij hieronder de stolling van het bloed, eventueel het zich afzetten van vaste massa's uit het bloed, in de vaten tijdens het leven, de intravasale en intravitale, pathologische bloedstolling dus. Deze wordt onderscheiden van de intravasale,

¹⁾ The Journ. of exp. med. Bd. 47, 1928, No. 5.

²⁾ Virch. Arch. 261, 1926.

³⁾ Handbuch der spez. Pathologie und Therapie I Bd. blz. 159; 1854.

⁴⁾ Zie ook de Monographie van P. von Baumgarten: Entzündung. Thrombose, Embolie und Metastase. J. F. Lehmanns Verlag, München 1925.

postmortale bloedstolling en de extravasculaire bloedstolling. Thrombus wordt alleen het intravasale, tijdens het leven gevormde, product genoemd. De rest wordt stolsel of lijkenstolsel genoemd.

Dietrich ¹⁾ geeft een duidelijk en beknopt overzicht hoe Virchow tot zijn opvattingen is gekomen. Tot dien tijd waren deze opvattingen n.l. geheel gebaseerd op het begrip der vene-ontsteking. Reeds John Hunter ²⁾ in 1784, had bloedproppen in venen waargenomen en daarbij gesproken van phlebitis, welke hij verdeelde in adhaesieve, ulceratieve en suppuratieve vormen. De afscheidingsthrombus, welke hij ook reeds opgemerkt had, evenals de organisatie van den thrombus, bezag hij ook geheel uit het gezichtspunt van de ontsteking. Alle latere onderzoekers (Baillie, Bichat, Hodgson) bleven aan dit ontstekingsbegrip vasthouden. Daar kwam bij, dat men verkeerde gedachten had over het wezen en de vorming van de fibrine, welke men (Malpighi) als „levende” stof beschouwde.

Virchow erkende de waarde van de ontsteking voor het ontstaan van den thrombus ten volle, maar toonde aan, dat daarnaast, en geheel los er van, andere momenten werkzaam kunnen zijn, welke op zichzelf, zonder ontsteking thrombose kunnen doen ontstaan. Als het allerbelangrijkste beschouwde hij de mechanische verhoudingen. Hem toch was opgevallen, dat bij algemeene of locale bloedstroomverlangzaming thrombose veelvuldig ontstond. De ontsteking van den vaatwand zou ook op mechanischen weg of op chemische wijze de locale bloedstolling in het stroomende bloed veroorzaken.

Van groot belang was het feit, dat Virchow onderzoekingen verrichtte over de fibrine. Hij kwam tot de conclusie, dat deze vezelstof in een opgelost voor-stadium in het bloed aanwezig moest zijn en dat er zeer bijzondere omstandigheden waren — al wist hij nog niet, dat deze van fermentatieven aard zouden blijken — onder welke

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 235, 1921 blz. 212.

²⁾ Veelal wordt dit feit aan J. L. Petit (1731) toegeschreven (vgl. Baumgarten l.c. en Dietrich).

de fibrine als vaste stof zich afscheidde. Men kan dus zeggen, dat Virchow een aantal begrippen over de thrombose veranderde, en dat hieruit een tweetal resulteerden. Wel is ook bij hem zeker nog aanwezig een rest van de vroeger aangenomen ontstaanswijze: hij ruimt n.l. nog een min of meer belangrijke plaats in aan de ontstekings-aetiologie, maar het is niet juist wat Hanser¹⁾ zegt, dat dit een fout was in de waarneming. Ook nu erkennen nog zeer talrijke pathologen en klinici de waarde van de ontsteking voor het ontstaan van thrombose. Van Fransche zijde²⁾ speciaal heeft men deze gedachte nooit losgelaten en ook in Duitschland (b.v. Kretz³⁾) wordt hieraan nog groote waarde toegekend. Ja, soms zelfs uitsluitende waarde. Dat deze laatste meening zeker te ver gaat zal ik, in wat volgt, nog kunnen aantonen. Zeer belangrijk is echter het mechanische moment dat Virchow boven alles naar voren haalt. Tot nu toe heeft men dit in de thrombose-genese niet kunnen missen. Maar ook hier geldt, dat het zeker niet juist geacht mag worden, iederen thrombus door mechanische oorzaken te willen verklaren en omgekeerd levert lang niet iedere bloedstroombelemmering — zelfs niet de onderbinding van een vat — thrombose. Dit laatste feit is den chirurgen zoo overbekend en in mijn eigen experimenten wordt het nog eens zoo overtuigend geïllustreerd, dat het niet noodig lijkt hier langer bij stil te blijven staan.

Er moesten dus nog andere oorzaken bij het ontstaan van thrombose een rol spelen. Deze spoorde men op door aandacht te gaan schenken aan de morphologie van den thrombus. Was Virchow de meening toegedaan dat iedere thrombus in den aanvang rood was — en dus weinig verschildte van een lijkenstolsel — en meende hij dat de witte kleur in sommige thrombi veroorzaakt werd door uitloogen van de bloedkleurstof, Zahn⁴⁾ leerde iets geheel anders. Hij kon experimenteel, door beleedi-

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 213, 1913, blz. 65.

²⁾ Cornil, Vidal, Vaquez (zie Baumgarten blz. 111).

³⁾ R. Kretz. Medizinische Klinik, 5. Jahrgang 1909 (Thrombose u. Infektion).

⁴⁾ Virch. Arch. Bd. 62, 1875.

ging van een mesenteriaalvene van den kikker, aantonen, dat de versche thrombus veelal wit was. Van hem stamt het begrip „witte thrombus”. Weliswaar heeft hij de rol die de bloedplaatjes bij dit proces speelden niet naar waarde geschat, omdat hij de bloedplaatjes en de leucocyten voor identieke vorm-elementen hield, maar er is door hem een nieuw argument naar voren gebracht, n.l. de wandlaesie. Deze wandlaesie kon men op alle mogelijke wijze teweeg brengen, n.l. chemisch, thermisch, mechanisch door trekken, knijpen of slaan, door het inspuiten in den wand van het vat van schadelijke stoffen, of hoe dan ook, men zag dat het endotheel veranderingen vertoonde en defect geraakte, waardoor de wand van het vat ruwheden ging vertoonen en oneffen werd. Het bleek nu, dat de gave intima nooit de zetel werd van een thrombus, maar dat deze altijd gebonden bleef aan een beschadigde plaats in den vaatwand. Bloedstroomverlangzaming komt hier als begunstigend moment bij, maar kan op zichzelf nooit het ontstaan van een thrombus tengevolge hebben. Zahn wilde dan ook een veel scherper grens trekken tusschen stolsel en thrombus dan Virchow dit gedaan had, welke meer de overeenkomsten tusschen beide beschreef dan de verschilpunten.

Nadat nu Bizozzero¹⁾ de bloedplaatjes „ontdekt” had, waren het Ebert en Schimmelbusch²⁾ die in 't bijzonder de waarde van deze elementjes voor het vormen van den thrombus in het licht stelden. Zij experimenteerden, gelijk Zahn dit deed, met mesenteriaalvaten van den kikvorsch. Zij gebruikten bovendien warmbloedige dieren. Onder het microscoop vervolgden zij de bloedlichaampjes in het stroomende bloed en stelden vast, dat in den normalen bloedstroom de bloedplaatjes met de soortelijk zwaardere roode bloedlichaampjes door den snelvloeienden asstroom meegevoerd worden, terwijl de witte bloedlichaampjes meer aan den buitenkant te liggen komen en hier en daar den wand van het vat raken. Bij middelmatige bloedstroomverlangzaming zagen zij een

¹⁾ l.c.

²⁾ Virch. Arch. Bd. 103 (1886); Bd. 105 (1886); Bd. 108 (1887).

duidelijken randstand ontstaan van de leucocyten, zonder dat de bloedplaatjes den asstroom verlieten, maar bij een sterke bloedstroomverlangzaming namen ze waar, dat deze randstand van de leucocyten plaats ging maken voor dien der bloedplaatjes. De bloedplaatjes, welke aan den beschadigten vaatwand geraakten, werden ziek, vertoonden een „visköse Umwandlung” en daardoor ontstond agglutinatie en werd de thrombose ingeleid.

Door Aschoff, Beck, de la Camp en Krönig¹⁾ wordt de volle aandacht weer gevraagd voor de mechanische ontstaanswijze van den thrombus, waardoor tevens de ribbeling van de oppervlakte dezer vormsels verklaard kon worden. In een artikel „Thrombose und Sandbankbildung” wijst Aschoff²⁾ op de overeenkomst met de zandbankvorming in rivieren. Ribbert³⁾ heeft zich met deze opvatting niet kunnen vereenigen en is voortdurend meer waarde gaan hechten aan de beschadiging van den vaatwand. Het waren vooral de proeven van von Baumgarten⁴⁾ welke hem in deze richting drongen. Baumgarten stelde n.l. vast, dat in een dubbel onderbonden vat het bloed vloeibaar blijft, m. a. w. stilstand van den bloedstroom, in een overigens normaal bloedvat, heeft geen stolling van dit bloed tengevolge. Ook na maanden bleek dit bloed nog vloeibaar. Etste men nu echter dit vat (b.v. met nitras argenti) dan zag men regelmatig stolling ontstaan. Men geloofde hiermede dus bewezen te hebben de geringe waarde van de bloedstroomverlangzaming en de groote waarde van de vaatwandbeschadiging. Wat dit laatste betreft is de proef zeker een treffende illustratie, wat het eerste betreft, is het niet toelaatbaar de gemaakte conclusies te trekken. Immers niet bloedstroomstilstand wordt als voorwaarde voor het ontstaan van thrombose genoemd, doch bloedstroomverlangzaming. Er is zeker noodig, dat er bloed langs de laesie in den vaatwand stroomt, welke bloed-

1) Beiträge zur Thrombosefrage, Vogel, Leipzig 1912.

2) Ziegler's Beiträge Bd. 52.

3) Virch. Arch. 220, 1915 blz. 133; D. med. Woch. 1914 No. 60, blz. 2.

4) Zie voor volledige literatuur zijn monographie.

stroom de bloedplaatjes meevoert, die voor den thrombus-opbouw gebruikt zullen moeten worden.

In den tegenwoordigen tijd is het Ritter¹⁾, die als oorzakelijke voorwaarde eveneens een vaatwandbeschadiging aanneemt, welke beschadiging veroorzaakt wordt door stofwisselingsstoornissen tusschen bloedplasma en venenendotheel, veelal ten gevolge van postoperatief eiwitverval. Hiermede wordt tegelijkertijd een derde moment te berde gebracht, n.l. veranderingen in de bloedsamenstelling.

Van welken aard deze veranderingen zijn, n.l. van chemischen of van chemisch-physischen of chemisch-colloidalen aard, is tot op heden niet bekend. Ook is niet goed bekend, bij een eenigszins groot materiaal, hoe de morphologische bloedveranderingen bij thrombose zijn. Het spreekt vanzelf dat ik hierop wat nader zal moeten ingaan. Bovendien is dit gerechtvaardigd, daar de recente onderzoekingen op het gebied van de thrombose bijna alle hierop gericht zijn en wel niet zoozeer op de morphologie dan wel op de chemie, meer speciaal de colloïd-chemie en wel voornamelijk op het gebied van de post-operatieve thrombose. Volledigheidshalve vermeld ik hier de voornaamste — tot nu toe — bekend geworden feiten, om dan te komen tot mijn eigenlijke onderwerp: de morphologische veranderingen in het bloed bij thrombose, meer in het bijzonder die van de thrombocyten.

In de eerste plaats is dan op te merken, dat er bij de thrombose veranderingen zijn gevonden in de samenstelling van de bloedeiwitten, (globuline en albumine; het plasma wordt n.l. globuline rijker) waardoor een verhooging van de viscositeit van het bloed optreedt en de valsnelheid van de erythrocyten, waarmee een analoge vermeerderde valsnelheid van de thrombocyten gepaard gaat²⁾, vergroot wordt. (W. en H. Löhr³⁾; Bürger en Grauhan⁴⁾). Deze veranderingen zouden er op wijzen, dat er een eiwitverval in het lichaam zou plaats

1) Geciteerd naar K. B o s h a m e r, Deutsch. Ztsch. f. Chir. 221 1/2 blz. 93.

2) H e u s s e r: Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1928, 210.

3) Ztschr. f. d. Ges. exp. Med. 29, 1922 blz. 139.

4) Ztschr. f. d. Ges. exp. Med. 27, 1922 blz. 97.

hebben, welke veranderingen men bij de thrombose juist zoo vindt als na operaties.

Ook een verhoogde stikstofuitscheiding in de urine (Heiler¹⁾) zou hierop wijzen. Starlinger en Sametnik²⁾ strekten hun onderzoekingen uit tot de electrische potentiaalverschillen van de bloedplaatjes en de colloïden van het plasma. De thrombocyten zijn n.l. alle negatief geladen. Door de vermeerdering van de zwak negatief geladen colloïden (globuline) en het neutrale fibrinogeen, zou de lading van de bloedplaatjes verminderen, waardoor de normale afstooting van deze elementen onderling, steeds minder wordt en er tenslotte agglutinatie zou kunnen optreden. Hieruit zou dus volgen, dat de bloedplaatjes eerst aan elkaar vastplakken en eerst daarna aan den wand blijven vastzitten. Dit is in tegenspraak met het gezegde van Von Baumgarten³⁾ „Die Blutplättchen haften nicht, weil sie kleben, sondern sie werden klebrig, weil sie haften”. Hieruit blijkt dus wel duidelijk, dat men op het oogenblik nog niet heelemaal georiënteerd is over de ingewikkelde processen, welke zich bij de thrombose in het bloed afspelen.

Wel meen ik uit de nu reeds over deze onderwerpen uitgebreide literatuur te mogen opmaken, dat men aan de veranderingen in het bloed bij het ontstaan van thrombose een groote waarde is gaan toekennen. Ja, er zijn reeds schrijvers (zie o.a. Heusser, Starlinger en Sametnik), welke aan deze bloedveranderingen de allergrootste rol toeschrijven. Boshamer⁴⁾ is voorzichtiger en maakt er op opmerkzaam, dat alle genoemde verschijnselen — hoe dikwijls ook aangetroffen bij lijders aan thrombose — eveneens gevonden kunnen worden, ja overtroffen kunnen worden in hun absolute waarden door niet-thrombose lijders. Het zou dus niet verstandig zijn om aan één der tot nu toe oorzakelijk bekende factoren, n.l. bloedstroomverlangzaming, vaatwandbeschadiging en bloed-

¹⁾ Arch. f. klin. Chir. 77, 1905 blz. 1171.

²⁾ Klinische Wochenschr. 1927 blz. 1269.

³⁾ l.c.

⁴⁾ l.c.

samenstellingsverandering een overwegende beteekenis voor de algemeene ontstaanswijze van de thrombose toe te kennen. De waarheid is wel, en hierop heeft in 't bijzonder ook *Lexer* gewezen in zijn *Allgemeine Chirurgie*¹⁾, dat in bepaalde gevallen één dezer drie factoren een overheerschende beteekenis kan gaan innemen, waarbij beide andere in het niet kunnen zinken. Het is aangenaam voor den onderzoeker, dat hij door deze eene factor maar groot genoeg te kiezen een methode in de handen heeft, welke hem toestaat experimenteel de processen te bestudeeren. Het is ongeveer als bij het experimenteele kankeronderzoek. Hoewel men zeker weet, dat zoowel endogene als exogene factoren bij het ontstaan van den teerkanker een rol spelen, maakt men door de teerapplicaties deze exogene factor zoo groot en allesoverheerschend, dat schijnbaar deze endogene factoren wegvallen. Dat dit echter maar schijn is blijkt duidelijk, indien men de verschillende resultaten wat meer van nabij beschouwt²⁾. Hetzelfde hebben we ongetwijfeld bij de experimenteele thrombose-studie. Hierop kom ik nog terug.

Wat tenslotte de veranderingen betreffen van het morphologisch bloedbeeld zijn de waarnemingen betrekkelijk beperkt en zeer met elkaar in strijd. Eenerzijds beschrijft men vermeerdering van het aantal bloedplaatjes, anderzijds vermindering er van tijdens het ontstaan en na het optreden van den thrombus. Zoo verwijs ik naar de opmerkingen van *Hueck*³⁾ en van *Ssokoloff* en *Gladysrewsky*⁴⁾ welke een vermeerdering vonden van het aantal thrombocyten na operatie en bij thrombose. *J. Bauer*⁵⁾ wijst allereerst op het voorkomen van groote schommelingen in het aantal thrombocyten. Verder zegt hij, dat een behoorlijke thrombocytose een dispositie vormt

1) Verlag Enke, Stuttgart.

2) Zie *Deelman*. N. T. v. G. 1931 I, blz. 1891.

3) *Dtsche Ztschr. f. Chir.* 192, 1925, 322.

4) *Zentralorg. f. Chir.* 30, 1925, 822.

5) *Beiträge zur klinischen Konstitutionspathologie. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl.* Bd. 5, 1929, H 1 en 2.

Ref. in *Centralb. f. allgem. Path. u. Path. Anat.* 1920-21, blz. 303.

voor het ontstaan van thrombose, zonder dat deze bloedplaatjesvermeerdering alleen voor het ontstaan van thrombose verantwoordelijk mag worden gesteld. Ook Jagic¹⁾ deelt mede te hebben gevonden, dat bij neiging tot thrombose het aantal thrombocyten verhoogd wordt gevonden. In tegenstelling hiermede vindt Normann²⁾ juist een vermindering van het aantal bloedplaatjes bij thrombose en wil dit zelfs als een diagnosticum gebruikt zien. Het komt er echter op aan op welk tijdstip men het aantal bloedplaatjes bepaalt, zooals uit mijn experimenteel gegevens duidelijk zal worden. Boshamer³⁾ vindt een thrombopenie bij de thrombose begrijpelijk, omdat deze gepaard gaat met een leucocytose. Hij leidt dit af uit de veranderde samenstelling van de bloedeiwitten (vermeerdering van de globuline fractie). Ik zou hier tegen in willen brengen, dat zooals uit het aangehaalde, over het ontstaan van de bloedplaatjes uit het beenmerg, blijkt, men bij leucocytose juist een verhoogd aantal bloedplaatjes zou verwachten. L. Bard⁴⁾ vermeldt dan ook thrombocytose bij leucocytose.

Zooals dus nu genoegzaam blijkt, is men het op dit belangrijk punt in het ontstaan van de thrombose niet eens: dat de bloedplaatjes de groote rol spelen wordt wel aangenomen, maar of dit gaat uitsluitend via kwalitatieve veranderingen of dat wellicht toch ook kwantitatieve verhoudingen hierbij van groot belang zijn, is nog niet in allen deele bekend. Het is hierover, dat mijn eigen onderzoek handelt. In het volgend hoofdstuk zal nu eerst behandeld worden welke experimenten in het algemeen in het thrombose-vraagstuk zijn uitgevoerd en vervolgens dien ik mij bezig te houden met experimenten, welke met dezelfde techniek òf (en) met hetzelfde doel als de mijne zijn verricht.

¹⁾ Centralbl. f. allgem. Path. u. Path. Anat. Bd. 47. No. 5, blz. 148.

²⁾ Dtsch. Ztschr. f. Chir. 212, 1928 blz. 166.

³⁾ l.c.

⁴⁾ L. Bard. Précis des examins laboratoires. Masson et Cie, Paris 1921.

HOOFDSTUK III.

Experimenteel thrombose-onderzoek.

De in de literatuur beschreven experimenten laten zich verdeelen in vier groepen: n.l. in proeven waar men met mechanische middelen (I) werkte; die waarin men met chemische middelen (II) thrombose trachtte te verwekken, en wel door a) vloeibare chemische agentia en b) vaste stoffen. Verder proeven (III) met thermische prikkels, en wel a) door hitte, b) door koude; en (IV) door actinische middelen (electriciteit, Röntgenstralen, e.d.)

De onder I genoemde experimenten zijn de oudste. Oorspronkelijk was het Zahn, die, zooals reeds besproken, het experiment te hulp riep om de thrombosevraag op te lossen. Vóór hem had Wharton Jones¹⁾ als eerste thrombi zien ontstaan in het circuleerende bloed van de zwemvliezen van den kikker. Later zijn de proeven uitgebreid door Bizozzero²⁾, Ebert en Schimmbusch³⁾ en talrijke anderen (Arnold, Schwalbe⁴⁾). Wat al deze onderzoekers verkregen was de stagnatie-, of de pulsie-thrombus. De eerste komt vrijwel overeen met den coagulatiethrombus, de laatste met den agglutinatiethrombus⁵⁾. Hierbij bleek reeds, dat thrombose eerst dan ontstond, wanneer men bij de toegepaste bloedstroomverlangzaming een eenvoudige mechanische beleediging van den vaatwand aanwendde. Men drukte den wand met een naald. Op de plaats waar de naald drukt vormt zich de stagnatiethrombus. De bloedstroom stagneert hier geheel. Op de plaatsen er voor en er achter, waar de bloedstroom — zij het ook zeer verlangzaamd — nog

1) Ben e k e in Krehl — March. Handbuch II 2 blz. 170.

2) l.c.

3) l.c.

4) Virch. Arch. Bd 158 1899; Untersuchungen zur Blutgerinnung; Braunschweig 1900.

5) Zie voor de nomenclatuur, behalve Ben e k e, ook T e n d e l o o: Grondbeginselen der algemeene Ziektekunde, Wolters, Groningen 1922 blz. 656 e.v., of zijn Allgemeine Pathologie. Pulsithrombus is of golfthrombus of wervelthrombus.

circuleert, vormt zich de echte wervelthrombus. Hier agglutineeren eerst de bloedplaatjes en kleven aan den wand vast. Leucocyten spelen hierbij in 't begin bijna geen, de erythrocyten heelemaal geen rol.

Ook mechanische beschadiging van den vaatwand door b.v. messteek, geeft thrombose (Zahn). Vaak reeds na enkele seconden wordt de wonde bedekt met agglutinatien van thrombocyten. Hoe meer de wand verscheurd is, des te meer thrombocyten treft men in het steekkanaal, tot in de adventitia, aan.

In deze groep van experimenten behooren verder de vreemde lichamen — chemisch indifferente — die men in de bloedbaan gebracht heeft. Voor alles waren dit steriele zijden draden of fijne glazen staafjes. Men zag (Mantegazza¹⁾) hoe de zijden draadjes zich bedekten met thrombocyten, veelal in enkele seconden. Hetzelfde gebeurt reeds, wanneer men den draad in het bloed houdt van een spuitende arterie. Een volkomen gladde, glazen staaf blijft echter vrij. Men meent deze „thrombi” te moeten toeschrijven aan mechanische verhoudingen, n.l. het optreden van wervels, voor en achter het vreemde lichaam. Hierdoor zouden misschien ook bloedcellen kapot geslingerd kunnen worden en zoo een oorzaak kunnen vormen voor ruwheden op den draad, waaraan dan secundair de bloedplaatjes blijven kleven. Tot grootere thrombi leiden deze experimenten echter niet altijd. In zooverre zijn wij met onze uitkomsten²⁾ in overeenstemming met talrijke andere auteurs. Niettemin moet ik erkennen niet naar thrombocyten op de, door mij in de bloedvaten gebrachte, draden te hebben gezocht. Van eenige beteekenis kunnen echter deze thrombocytenhoopjes nimmer geweest zijn, daar in geen enkel geval verzuimd is geworden met loupevergrooting het draadje op oneffenheden na te speuren.

Proeven als deze stonden echter den onderzoekers toe, zeer jonge stadia van thrombi te onderzoeken. Het bleek, dat de fibrinestolling welke van de thrombocytencentra op

¹⁾ Zie Beneke blz. 173.

²⁾ Zie Hoofdstuk IV.

fermentatieve wijze tot stand komt, zeer lang op zich kan laten wachten en soms in thrombi welke 24 uur oud zijn, niet aanwezig is (Zurhelle¹⁾).

Tenslotte behooren tot dit gebied nog de — voor ons al evenzeer van belang zijnde — onderbindingsexperimenten. Mits men steriel werkt en den vaatwand niet door ruw dichtsnoeren beleetigt, blijft thrombose in geheel onderbonden vaten als regel uit. Wel zouden er ter weerszijden van de ligatuur — bij voldoende krachtigen stroom en voldoende collateraalcirculatie — wervels ontstaan, die het optreden van kleine agglutinatens van thrombocyten ten gevolge zouden hebben, maar deze worden door den, relatief krachtigen, stroom (vooral dus in arteriën) snel weggespoeld. Gedeeltelijke onderbinding zou echter het ontstaan van centraal gelegen thrombi veroorzaken, die maar zelden aan den wand vastzitten²⁾, en als regel daar, waar plooien in den wand aanwezig zijn. Eerst toenemende circulatiezwakte veroorzaakt het optreden van grootere wandstandige thrombi, welke dan met de centraal gelegen agglutinatens in verbinding treden.

Ook hier zijn onze proeven in tegenspraak met het medegedeelde. Wij zagen (zie hoofdstuk IV) in geen enkel geval, waar we zeker waren van steriele operatie en een voorzichtige techniek, na onderbinding, hetzij geheel of gedeeltelijk, hetzij met één enkele of meerdere ligaturen, onverschillig aan de vena cava of aan de vena portae, ook maar een spoor van wandstandigen thrombus optreden. Dit werd steeds, ook door microscopisch onderzoek gecontroleerd; geen enkele maal werd thrombose gevonden. Of dit nu komt, doordat in onze proeven de bloedstroom bij de geheel volwassen, jonge, krachtige konijnen voor het ontstaan van thrombi te sterk, d.i. ongunstig was, durf ik niet uit te maken. Een feit blijft het — en onderzoekingen in den toekomst zullen hier nog op gericht moeten worden — dat er in de experimenteele thrombosestudie op leeftijd en toestand van de proefdieren te weinig gelet is. Ik zelf heb ook gebruik gemaakt

¹⁾ Zieglers Beiträge Bd. 47; 1910.

²⁾ Baumgarten l.c.; Beneke l.c. blz. 178.

van slechts één soort konijnen, n.l. alle krachtige dieren van één jaar. Het is zeer goed mogelijk, dat verschillen in proefuitkomsten voor een deel afhankelijk kunnen zijn van het verschil in den toestand van de proefdieren. Ook in het boek van Jaffé¹⁾ wordt hierop gewezen. Voor het overige zou ik nog willen opmerken, dat wij met onze uitkomsten — zooals ook reeds in hoofdstuk I belicht is — niet alleen staan. Hier kan de opmerking van Beneke nog van belang zijn: „jedenfalls genügt eine einfache Stromaufhebung oder -verlangsamung durch Abbindung an sich nicht zur Entstehung von Thromben.”

Ad. II a.: Thrombose door vloeibare chemische agentia. Deze kunnen van buiten af op den vaatwand geapplied worden en zoo het bloed bereiken, of direct in de bloedbaan geïnjiceerd worden en dus „van binnen uit” werken. Aether is hier wel in de eerste plaats gebruikt, maar ook zeer talrijke andere bloedgiften (colloïdaal zilver, etc.). Veelal blijkt de werking hierin te bestaan, dat er een enorme vernietiging van alle bloedelementen, echter in 't bijzonder van de roode bloedlichaampjes optreedt. De resten van deze bloedelementen vormen op zichzelf waarschijnlijk mechanische belemmeringen (spodogene thrombose²⁾); het is ook mogelijk, dat bloedeiwitten door deze necrose van bloedelementen neerslaan, veelal korrelig, en zoo het aanzien geven aan de z.g. praecipitatiethrombi³⁾. Dit gebeurt vooral op etsingsplaatsen en dezen vorm van thrombose zag ik zelf ook in mijn straks te bespreken experimenten. Het is echter duidelijk, dat zoo'n praecipitatiethrombus op zijn beurt weer kan werken als mechanische belemmering en de oorzaak kan zijn voor typische, gelaagde en geribde thrombi.

Aetherinjecties en dergelijke leiden niet tot bloedplaatjesagglutinatatie, doch tot acute bloednecrose (roode coagula). Echte, typische witte thrombi heeft Scheiding⁴⁾ verwekt door vergiftiging met koolmonoxyde

¹⁾ Handbuch der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumtiere u.s.w. Julius Springer Berlin 1931.

²⁾ Aschoff l.c.

³⁾ Dietrich, geciteerd naar Beneke l.c.

⁴⁾ Leuchtgasvergiftung u. Fermentintoxikation. Inaug. Diss. Erlangen 1887.

(door andere onderzoekers betwijfeld). Opvallend is echter, dat bij talrijke vergiften, die in de bloedbaan geïnjecteerd worden, er een bijzondere orgaandispositie voor capillairthrombose schijnt te bestaan. Of hier bijzondere fermentwerkingen een rol in spelen is nog niet opgehelderd. In ieder geval is het echter wel zoo, dat oogen-schijnlijk geheel analoog werkende vergiften — wat namelijk hun erythrocyten-vernietigende werking betreft — niet dezelfde gevolgtostand, n.l. thrombose, na zich sleepen. Bovendien is in al deze onderzoeken maar weinig waarde gehecht aan de histologische beelden, waarop verschillende schrijvers (Dietrich, Beneke, Tendeloo) wijzen.

Ook de beteekenis van de infectie voor de thrombose is experimenteel bestudeerd. Echter ook hier loopen de meeningen nog zeer uiteen. Zeker is, dat infectiekiemen een rol bij de thrombusvorming kunnen spelen, waarop Baumgarten¹⁾ in zijn klassieke proefnemingen reeds wees: het bloed in dubbel onderbonden vaten blijft slechts dan vloeibaar, indien de operatie steriel wordt uitgevoerd. Geraakte de vaatwand of de omgeving geïnfecteerd, dan trad thrombose wel op. Eveneens gebeurde dit, wanneer men in de omgeving een haematoom verwekt had. Men is geneigd de invloed van de infectie in deze en soortgelijke proeven als een mechanische op te vatten, b.v. druk op den vaatwand door zwelling. Merkwaardig is echter, dat v. Düring²⁾ geen thrombose in een dubbel onderbonden vat zag ontstaan, wanneer hij inplaats van een haematoom, physiologische zoutsolutie in dezelfde uitgebreidheid om het vat deponeerde. Andere onderzoekers echter nemen aan, dat de infectie werkt via een beschadiging van den vaatwand. Dat ook de toxinen van de verschillende micro-organismen een groote rol spelen, behoeft geen betoog. Van de nieuwere onderzoekers is het vooral Sato³⁾ welke op dit gebied veel heeft bijgedragen. Uit zijn experimenten blijkt, dat de thrombose steeds uitgaat

¹⁾ l.c.

²⁾ Dtsche Ztschr. f. Chir. Bd. 22 1885.

³⁾ Virch. Arch. 257, 1925.

van de plaats van de wandbeschadiging (naad, etsing, etc.). Infectie heeft alleen dan thrombose ten gevolge, wanneer de infectie alle lagen van den vaatwand gepasseerd is. Ook necrose van den vaatwand — al of niet bacterieel veroorzaakt — geeft thrombose. In het algemeen speelt volgens Lubarsch¹⁾ de infectie niet zoo'n groote rol als de Fransche auteurs²⁾ wel aannemen. Wel doet zij dat in de buurt van het operatiegebied, doch elders is het verband veelal moeilijk te leggen³⁾.

Van veel belang zijn ook de applicaties van etsmiddelen op den vaatwand. Reeds Zahn stipte de vaten van het kikvorschmesenterium aan met een kristalletje keukenzout en zag zoo thrombose ontstaan. Later zijn deze proeven op talrijke manieren herhaald en gemodificeerd. Men gebruikte het allereenvoudigst de lapisstift, omdat men hiermede gemakkelijk kon doseeren en niet buiten het te etsen gebied behoefde te komen. Derewenko⁴⁾, welke van deze etsmethode o.a. gebruik maakte om een onderzoek in te stellen naar de herkomst der bloedplaatjes in den thrombus, verwerpt het denkbeeld als zou men hier met praecipitatiethrombi te maken hebben. Hij vat zijn verkregen resultaten als echte bloedplaatjethrombi op. Hij zag deze echter slechts optreden bij behouden circulatie. Schwalbe⁵⁾ had evenwel vroeger gevonden, dat voor het ontstaan van echte bloedplaatjethrombi een behouden circulatie niet noodig was. Weer was het de proef van Baumgarten, n.l. de dubbele onderbinding, welke hier dienst had gedaan. Stipte n.l. Schwalbe den wand aan van een dubbel onderbonden vat, dan zag hij in de afgesloten bloedmassa thrombose — en wel plaatjethrombose — ontstaan. Hieruit trok hij de conclusie, dat de plaatjes geen gepraeformeerde bloedbestanddeelen zijn, doch ter plaatse uit de erythrocyten gevormd worden. Derewenko — uit de school van Aschoff — kon, zooals gezegd, deze proeven van Schwalbe niet be-

1) Berliner Kl. Wochenschr. 1918 Nr. 10.

2) Zie voren blz. 19.

3) Zie hiervoor ook hoofdstuk VI: statistische gegevens, blz. 88.

4) Zieglers Beiträge Bd. 48.

5) Zieglers Beiträge Bd. VII, Suppl. 1905.

vestigen, weshalve hij ze met kracht bestreed. Hanser¹⁾ verrichtte later, in het laboratorium van Schwalbe, uitgebreide onderzoekingen over de ets-thrombose. Ook deze onderzoeker, wien wij bovendien een zeer uitvoerig overzicht over het geheele thrombosevraagstuk danken, evenals een uitgebreide literatuurbespreking, gebruikte als etsmiddel *nitras argenti*. Als proefdier diende hem de kat en het konijn. Hij etste zoowel arteriën als venen. Meestal was het resultaat (n.l. de thrombose) reeds in enkele minuten bereikt. Deze thrombi waren steeds typische bloedplaatjethrombi. Zijn uitkomsten dekten zich verder met die van Derewenko. De enkele keer, dat hij wel thrombose zag ontstaan bij etsing van den dubbel onderbonden vaatwand (proefopstelling van Baumgarten) en dus schijnbaar de uitkomsten van Schwalbe kon bevestigen, geeft hij onomwonden toe, dat de bloedplaatjes welke dezen thrombus opbouwden *niet* uit erythrocyten kunnen zijn ontstaan, doch voordien voorhanden waren. Dit kon alleen dus bij eenigszins groote vaten. Door deze uitkomsten te publiceeren, erkende Schwalbe zijn vroegere opvattingen als onjuist.

Het is, wat den aard der etsmiddelen betreft, van belang er op te letten, welke de veranderingen zijn, die het etsmiddel in den vaatwand ten gevolge heeft. Gladde vaatwanden toch, werken voor het optreden van thrombose remmend, ruwe daarentegen gunstig. Deze laatste veranderingen ontstaan in sterke mate, wanneer het etsmiddel, behalve necrotiseerend, ook prikkelend werkt op de leucocyten, een „steriele” ontsteking veroorzaakt. Ook Derewenko wijst hierop: bij zeer geringe etsingsgraden zag hij uitsluitend leucocyten uit de vaten treden en den vaatwand infiltreren. Ons heeft in dit opzicht het liquor stypticus zijn volle deugdelijkheid bewezen, waarop verder nog uitvoerig is in te gaan.

Ik wil nu nog kort noemen de vaste, chemische middelen, welke gediend hebben om thrombose te verwekken. Er zullen hieronder stoffen zijn, die als oplossing en dus als vloeistof werken (b.v. de lapisstift, het *nitras argenti*).

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 213, 1913.

Daarnaast betreft het echter vaste stoffen, zooals caoutchouc, kwik, vet, spierweefsel e.d., welke men (zie Beneke) in de bloedbaan heeft gebracht. Men kan in 't algemeen ervan zeggen, dat wanneer dergelijke vreemde lichamen door hun soorteigen chemische samenstelling — welke bij de verschillende stoffen natuurlijk een heel verschillende is — eenmaal een leucocytenwal om zich hebben gevormd, hun chemische eigenaardigheden er dan verder weinig aan afdoen en ook hier het mechanische moment de belangrijkste plaats inneemt.¹⁾

Ook buiten het lichaam is de thrombose onderzocht. Daar deze proeven voor dit proefschrift weinig waarde hebben, zij hier naar de literatuur verwezen.²⁾

Ook de, door thermische en actinische middelen verwekte thrombosevormen, zal ik, als zijnde voor mijn eigen onderwerp van geen belang, niet bespreken. Bovendien zijn de gegevens hiervan nog maar spaarzaam voorhanden.

¹⁾ Zie onze eigen waarnemingen met de angiostomie van London, Hoofdstuk IV.

²⁾ Rowntree, L.G., Shionaya T., Johnson W R.: Studies in experimental extra-corporeal thrombosis: The Journ. of exp. med. Bd. 46, 1927, Nr. 1, blz. 7, 13, 19 en Nr. 6, blz. 957, 963, 979.

HOOFDSTUK IV.

Eigen experimenteel onderzoek, verricht naar aanleiding van de publicatie van Budde en Kürten.

Zooals reeds in de inleiding besproken, waren onze eerste proeven ingesteld op de reeds meermalen genoemde onderzoekingen van Budde en Kürten. In deze serie behooren 16 proefdieren, die nog weer in afzonderlijke groepjes onder te verdeelen zijn.

Allereerst werd bij 3 konijnen (6.V.'30) de operatie uitgevoerd, juist zooals Budde en Kürten en ook Emmerich (l.c.) aangaven: onder zoo steriel mogelijke maatregelen en aethernarcose werd laparotomie verricht. De darmen werden buiten de buikholte gebracht en in — met warme, physiologische zoutsolutie overgoten — doeken gepakt. De vena portae werd opgezocht en zoo noodig uit het meestal weinige vetweefsel vrij gepraepareerd. Met een kromme, ronde, dunne naald werd vervolgens een steriele draad door het lumen van het vat gehaald. De draad werd vervolgens geknoopt, maar zoo, dat er geen druk op het vat uitgeoefend kon worden. De optredende bloeding was als regel niet sterk en in elk geval door geringen druk met een — eventueel in warme zoutsolutie gedompelde — gaastampon te stelpen. De draad is steeds zoo goed mogelijk in het centrum van het vat gelegd, hetzij loodrecht op den bloedstroom of meer in de richting er van. De buikwand werd steeds zorgvuldig gehecht: het peritoneum door afzonderlijke hechtingen, de fascia en spieren evenals de huid door doorlopende hechtingen. Respectievelijk na 4 en 6 dagen werden de beide eerste konijnen gedood. De draad werd in het vat teruggevonden, alsof hij er juist tevoren in was gelegd. Er was geen spoor van thrombose, óók niet op de plaatsen van resp. insteek- en uitsteekopening. Het 3e konijn hebben we toen in leven gelaten tot 31.X.'30, (dus ruim 5 maanden). Ook dit had geen spoor van thrombose. Er werd

ook niets van een georganiseerden of gecanaliseerden thrombus gevonden. Deze eerste drie proeven waren dus volslagen negatief.

Juist hetzelfde resultaat hadden we bij 3 konijnen, waar we den draad niet door de vena portae, maar door de vena cava inferior gestoken hadden. Overigens golden hier alle voorwaarden, die ook bij de vorige proefdieren in acht genomen waren. Na 4 dagen geen spoor van thrombose! We hebben toen met de mogelijkheid rekening gehouden, dat het corpus alienum alleen, of zelfs niet in verbinding met de — hoewel geringe — vaatwand-beschadiging, welke door de naald veroorzaakt wordt, in staat zou zijn thrombus te verwekken, en dat misschien de bloedstroomverlangzaming een rol erbij zou spelen, daar in de proeven van Budde en Kürten gesproken wordt van een geringe afknikking van de vena portae. Hoewel wij ongetwijfeld deze afknikking óók wel gemaakt hadden — eenvoudig omdat men den draad toch altijd iets aantrekt — meenden we toch rationeeler den bloedstroom te kunnen verlangzamen door ligaturen om het vat te leggen. Gelijktijdig werd dan een draad door het vat heengetrokken. Voor deze proeven werd ook steeds de vena portae gekozen. We hebben hier verschillende variaties geprobeerd: een ligatuur om de vena portae en de draad perifeer door het vat, of juist andersom, of de draad door het vat gehaald tusschen twee ligaturen in. De ligaturen bleken in elk geval ongeveer de helft van het lumen in te snoeren. Hiervoor werden 4 konijnen gebruikt, die resp. na 8, 8, 14 en 14 dagen gedood, geen spoor van thrombose vertoonden. Na deze mislukkingen werd nu nog getracht — behalve dan de factoren, welke de laparotomie misschien zelf scheppen — alleen de factor „bloedstroomverlangzaming” in te schakelen, en wel door bij 1 konijn een ligatuur om het vat — de vena cava inf. — te leggen en zoo het lumen te vernauwen. 14 dagen na de operatie (24.6.'30—7.7.'30) is het konijn aan ileus met etterige peritonitis gestorven. Ook nu geen thrombose, wat belangrijk is, daar we hier toch nog weer gecompliceerde verhoudingen hebben gekregen door de bijkomende infectie (wondbreuk).

Ook een enkele proef, waarbij een in water uitgekookte draad door de vena portae werd gelegd, bleef zonder resultaat. In dit verband is het misschien goed er op te wijzen, dat de draden waarover tot dusverre gesproken is, steeds in een waterige carboloplossing gesteriliseerd waren (fabrikaat Vömel). De bedoeling van dit uitkoken was dus geen andere dan het chemisch agens te verwijderen.

Tenslotte wil ik nog mededeeling doen van een operatie, waarbij juist het tegenovergestelde geschiedde — een ongetwijfeld septisch vreemd lichaam werd in de vena cava inf. gebracht, in den vorm van een stukje ventielslang, ter lengte van 2 c.M. Dit werd — na de wand van het vat tangentiaal ingeknipt te hebben, waarbij wellicht juist meer van scheuren gesproken kon worden — in het vat geschoven. De wanden van het vat grepen dus om het gummislangetje heen. (16.6.'30). De ontstane geringe bloeding wordt door een weinigje liquor stypticus en tamponade gemakkelijk gestelpt. Het konijn maakt het de geheele volgende week goed en wordt den 23.6.'30 gedood. Er bestaan bij de lijkopening veel verklevingen om de vena cava inf. Er naast heeft zich een groot absces ontwikkeld. Het vat is goed doorgankelijk. Hoewel men den indruk krijgt, dat aan den binnenwand van dit kunstmatig vat zich pus bevindt, en hoewel de geheele cava door pus wordt omspoeld, ziet men elders op den vaatwand geen spoor van thrombose!

Bezien we nu nog eens de resultaten van deze 13 proefdieren (van de, in den aanvang genoemde 16 vormen 3 een overgang naar een andere, volgende groep), dan blijkt wel zeer duidelijk, dat de uitkomsten van Budde en Kürten *niet* bevestigd konden worden. Wij kregen geen enkele maal thrombose, óók niet als we — behalve een draad door het vat te brengen — den bloedstroom trachtten te verlangzamen. Hiermede vervalt dus het geheele probleem, dat de auteurs zich stelden: of men door vooroperatie thrombose kan voorkomen, want op de door hen geopereerde wijze valt er niets te voorkomen. De vraagstelling van het bestuur van het *Hector Treubfonds* is dus eveneens onjuist en had moeten luiden: „indien de proeven van London, Budde en Kürten

juist blijken in het experiment, gelden deze dan ook voor perifere vaten, etc."

Zijn er ook aanwijzingen, welke ons kunnen doen vermoeden, waarom de proefuitkomsten van Budde en Kürten onjuist en de onze dus negatief moesten zijn? Deze zijn er zeker. Ten eerste hebben zij niets nieuws gedaan: herhaaldelijk had men vóór hen reeds een draad of een ander vreemd lichaam door een vat in vivo gestoken en vrijwel constant met hetzelfde resultaat, n.l. het kleven blijven van bloedplaatjes aan den draad.¹⁾ Dit noemde men dan thrombose en letterlijk genomen is dit juist. Immers we weten dat bij de thrombose in engeren zin — liever nog, bij den aanleg van den thrombus — het agglutineeren van de bloedplaatjes onderling en aan den wand een overheerschende rol speelt. Niemand heeft echter ooit waargenomen, dat de weinige bloedplaatjes, welke aan den draad kleven bleven, ooit een doodelijke thrombose na zich sleepten. Dáár schuilt m.i. de verkeerde interpretatie van eerstgenoemde schrijvers: juist is, dat zich op een vreemd lichaam bloedplaatjes afzetten — dit is ook haast niet anders te verwachten — onjuist is echter, dat hieruit of hierdoor een thrombus van eenige uitgebreidheid zich zou vormen. Men heeft die proeven ook als regel niet met het oog op de thrombose genomen, doch uitsluitend om op een gemakkelijke manier thrombocyten uit het stroomende bloed te verkrijgen. Wij hebben in onze proeven niet naar deze minimale hoeveelheden thrombocyten op de draden gezocht: voor ons kon alleen een macroscopisch duidelijk waarneembare thrombus (of embolus) waarde hebben. Ten tweede zou men tegen de proeven van Budde en Kürten kunnen aanvoeren, dat zij hun voorloopige mededeeling — voor zoover mij bekend — niet door een uitvoerige beschrijving hebben laten volgen, nòch dat zij door macro- of microphotographieën hun eerste artikel eenig overtuigend bewijsmateriaal verschaft hebben. Ik meen dan ook, zonder op een verdere analyse van hun proeven te willen ingaan, deze experimenten als niet-bewezen en door ons en

¹⁾ Zie voor literatuur Hoofdstuk III.

anderen als onjuist gequalificeerd te mogen bestempelen.

Tenslotte nog het uitblijven van thrombose bij het konijn, waarbij een stuk ventielslang in de vena cava werd gebracht. Hoewel de oorzaken van thrombose reeds uitvoerig zijn uiteengezet en ik in de literatuur geen tweede dergelijke waarneming heb gevonden, zijn er toch wel enkele gegevens bekend, welke hiermede overeenstemmen. Zoo vindt men in het handboek van Krehl en Marchand Bd II, 2, blz. 210, dat Carrel een stuk gummislang in een arterie „implanteerde” en geen thrombose zag ontstaan. Hierbij werd gedacht aan den snellen bloedstroom. Ook langeren tijd bewaarde geëxcideerde arteriestukken — aangegeven wordt dat deze dan nog „levend” waren, wat echter niet in elk geval, en zeker niet voor de gedroogde stukken, aan te nemen is —, welke later geïmplanteerd werden in andere vaten, gaven slechts in 20—40 % der gevallen thrombose.

Ik meen echter te moeten betwijfelen, of de snelle bloedstroom in ons geval de uitsluitende oorzaak voor het uitblijven van den thrombus is geweest, en of niet veeleer het niet-in-elkander-passen, het niet-coïncideeren van de gezamenlijke factoren, als de ware oorzaak aangemerkt mag worden. Zoo zagen wij met andere methoden — o.a. vaatwandbeschadigingen, waarover later — regelmatig thrombose optreden.

Even moeilijk echter als de vraag te beantwoorden is waarom treedt thrombose op, is de vraag: waarom blijft zij uit?

Tot dusverre heb ik geen rekening gehouden met het allereerste punt van uitgang, n.l. de beschreven angiotomie van London, waarbij een metalen canule in een bloedvat werd gehecht. Hadden Budde en Kürten zich aan de door London voorgeschreven techniek gehouden, waarschijnlijk was de verwarring, door hen gesticht, niet zoo groot geweest. Want wat blijkt? Ook ik heb een aantal konijnen een metalen canule in de vena cava gehecht en zag hierbij regelmatig obtureerende thrombose ontstaan. Tegelijkertijd experimenteerde W. M. Westerman, in dit laboratorium, over het ontstaan

van apoplexia cerebri. Voor zijn doel was het noodig een angiostomie aan de arteria carotis communis (eveneens bij het konijn) uit te voeren, waarbij ook een metalen canule in de arterie gehecht werd. Ook hij zag hierbij als regel na eenige dagen thrombose ontstaan. Een beschuttende werking van een vóór-operatie kon hierbij echter al evenmin worden aangetoond: eenige konijnen, waarbij ik zelf laparotomie had uitgevoerd en buikvenen had onderbonden, werden door Westerman voor zijn eigen experimenten gebruikt. Bij de lijkopening werd zorgvuldig gelet op thrombose. Deze werd in de arteria carotis communis als regel wèl gevonden. Veranderingen in gelijken zin aan de buikvenen troffen we hierbij niet aan. Hiermede werd dus bewezen, dat ook de waarneming van London — hoewel misschien op zichzèlf niet onjuist — geen algemeen geldige is.

HOOFDSTUK V.

Eigen onderzoeken over het aantal bloedplaatjes bij thrombose.

Inleiding.

Alle proeven werden genomen op konijnen. Was ik reeds door de na-onderzoeken van Budd en Kùrten¹⁾ gedwongen hiervan gebruik te maken, bij deze experimenten bleek het konijn zoo uitermate geschikt als proefdier, dat ik niet aarzelde ook voor alle verdere experimenten dit proefdier te gebruiken. Gebleken was reeds, dat het niet gemakkelijk ging bij konijnen thrombose te verwekken. Dit was ons immers in onze eerste serie experimenten geen enkele maal gelukt. De veronderstelling lag dus voor de hand, dat eerst andere „prikkels” tot het gewenschte gevolg zouden leiden. Hierbij viel te vermoeden, dat de veranderingen, wegens de grootte van het proefdier, zich ten deele reeds met het ongewapende oog zouden kunnen laten vervolgen. Er werden dus allereerst oriënteerende proeven genomen om te onderzoeken in welke concentratie het door ons gebruikte etsmiddel: ferrichloride²⁾ nog thrombose gaf. Nu is dit woordje „nog” waarschijnlijk niet geheel verantwoord, omdat ik me n.l. niet goed kon voorstellen, dat men een scherpe grens trekken kan tusschen concentraties van oplossingen, die wel en die geen thrombose geven. Daarvoor bestaan er waarschijnlijk toch nog te groote individueele verschillen en bovendien blijkt niet, dat een zwakke concentratie kleine thrombi geeft en sterkere concentratie groote. Mijn indruk is: of men krijgt met een bepaalde concentratie thrombus en dan als regel van behoorlijke afmetingen, of men krijgt heelemaal geen thrombus.

In de eerste plaats doet zich de vraag voor: hoe werkt het liquor stypticus? De werkingswijze is analoog aan die

¹⁾ Zie Hoofdstuk IV.

²⁾ Liquor stypticus (Pharmac. Neerl. = solutio chloretum ferricum = liquor ferri sesquichlorati, bevat 75 % FeCl_3 + 25 % H_2O .)

van zilvernitraat. Beide werken etsend, door neerslaan van eiwit¹⁾). De vaatwand wordt dus necrotisch. Men spreekt dan wel van praecipitatiethrombose, omdat men vermoedt dat het etsmiddel ook nog doorwerkt op de zich in de vaten bevindende bloedmassa. Het is misschien niet verkeerd, om een op dergelijke wijze verkregen thrombus een praecipitatiethrombus te noemen, mits men aan dezen naam dan slechts de ontstaanswijze verbindt en niet de morphologie van den thrombus zelf. En dit laatste doet men helaas juist wel. Wanneer ik dus spreek van praecipitatiethrombus bedoel ik nog niets gezegd te hebben over de samenstelling ervan. Ik kom hierop nog terug.

In welke concentraties is het ijzerchloride nog werkzaam en hoe is het door ons gebruikt?

Ik moet dan teruggrijpen op de reeds beschreven proeven, waarbij een draad door de vena portae, eventueel door de vena cava werd gebracht. Toen ik hiermede steeds negatieve resultaten verkreeg, kwam de gedachte bij me op, deze draad van een etsmiddel te voorzien. Op 26.V.'30 werden dus twee konijnen op de beschreven wijze geopereerd en bij ieder drie draden, welke tevoren in liquor stypticus gedrenkt waren, door de vena cava inferior gelegd. Het eerste konijn werd na twee dagen gedood. Er bleek géén thrombose aanwezig te zijn. De draden lagen uitstekend op hun plaats. Macroscopisch was echter duidelijk een roodkleuring van de intima op de insteekplaatsen zichtbaar. Microscopisch bleek deze roodkleuring veroorzaakt te zijn, door een toxische (?) intinitis, waarbij matig veel leucocyten in de intima en gedeeltelijk ook nog in de media gevonden werden. Het andere konijn werd den 4.VI.'30 opgeofferd. Voor het eerst zag ik nu een klein wit propje op den vaatwand vastzitten; bij histologisch onderzoek bleek dit een bloedplaatjes agglutinaat te zijn. Hiermede was dus bewezen, dat het liquor stypticus in staat was thrombose te verwekken. De wijze van aanwenden was echter gecompliceerd, immers, in de eerste plaats moest het etsmiddel de geheele vaatwand — met

¹⁾ Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. R. Heinz, 1904. Kap. II. Blz. 138.

de draden mee — passeeren; in de tweede plaats viel niet uit te maken of niet tòch het trauma een rol speelde (de vaatwand werd immers op 6 plaatsen door de naald ge-laideerd, hoewel in andere proeven dit trauma als zoodanig nooit thrombose gegeven had); ten derde viel niet te onderscheiden hoe het etsmiddel *in* het lumen van het vat werkte. Bleef het op de draden zitten of werd het weg-gespoeld en op deze wijze snel verdund en onwerkzaam? En ten vierde hadden we nog rekening te houden met de mechanische belemmering van den bloedstroom door de draden. Hier staat tegenover, dat de draden alleen, in onze experimenten, nimmer tot thrombose leidden. Zoo kwamen wij er dan toe het etsmiddel van buiten af op den vaatwand te appliceeren. Daar wij in het begin van deze experimenten beducht waren voor onaangenaamheden van omringende organen — vooral darm en ureter — welke misschien door contact met het etsmiddel zouden kunnen lijden, werden eerst ingewikkelde technische hulpmiddelen uitgedacht. Zoo appliceerden wij achtereenvolgens het ferrichloride, door een gaasje hiermede te drenken, dit over de cava inferior te hechten en over dit gaasje een dak te maken van spieren, van stanniool of van caoutchouc. Wij droegen er zorg voor, dat noch het stanniool, noch het caoutchouc zelve met den vaatwand in contact kwamen. Caoutchouc beviel ons ongetwijfeld het best.

Hoewel de resultaten zeer bevredigend waren, bleek toch dat het niet gewenscht was op deze wijze verder te gaan: het stanniool is niet tegen het ferrichloride bestand en wordt opgelost. Caoutchouc is er wel tegen bestand, maar compliceert de operatie onnoodig. Het allerbeste bleek nog, met een uiterst klein, stevig tamponnetje gedrenkt in liquor stypticus, den vaatwand aan te stippen. Na eenige ervaring gelukt het zonder moeite, juist dat deel der vaatwand te etsen, dat men beschadigen wil. Men kan hierbij in zekere mate doseeren door de factor tijd te gebruiken en de vaatwand b.v. 5 of 10 of 15 minuten in contact te laten met het etsmiddel. Men ziet dan hoe de venewand groenachtig verkleurt en na eenigen tijd (b.v. na 10 min.) wordt hij groen-bruin en duidelijk fijn-rimpelig. Het is daarbij noodig een geringen druk op het

vat uit te oefenen. Of deze een rol speelt bij het ontstaan van de optredende thrombose, durf ik niet te beoordeelen. Ik kan het evenwel niet geheel uitsluiten, al heeft dezelfde lichte druk in de controleproeven nooit thrombose ten gevolge gehad.

Achtereenvolgens werkten wij met de volgende concentraties van liquor stypticus: 1 : 1, 1 : 2, 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 40, 1 : 60 en 1 : 80, waarvoor 13 proefdieren werden gebruikt. De duur van aanstippen wisselde van 4 minuten tot 15 minuten en langer. De lengte van het aangestipte wandgebied was in al deze experimenten ongeveer 4 c.M. De resultaten komen hierop neer, dat een verdunning van 1 : 20 nog wél thrombose gaf, mits dit langen tijd geapplied werd, terwijl sterkere verdunningen zonder uitzondering geen thrombose ten gevolge hadden.

Als voorbeeld dienen de verkorte ziektegeschiedenissen van een aantal konijnen.

Op 27.VI.'30 worden twee konijnen geopereerd (I en II). *Techniek*: Men drenkt stukjes veterband (navelband) in liquor stypticus van verschillende verdunningen. Deze veterband komt te liggen in een beschuttend buisje van gummislang (7 c.M. lang; tevoren geprepareerd met aan weerszijden drie hechtingen). Dit geheel wordt aan het omgevende vetweefsel op de vena cava inferior gehecht.¹⁾

Konijn I: verdunning 1 : 10.

Konijn II: verdunning 1 : 5.

30.VI.'30 beide konijnen gedood. Bij beide is reeds macroscopisch een thrombus, welke plaatselijk meer wit, soms meer rood is, waar te nemen, over de geheele uitgestrektheid van de wandbelediging. Proximaal en distaal ervan is het lumen vrij. Fixatie in formaline 10 %.

Microscopisch is bij konijn I de geheele omtrek van den venewand bedekt met bloedplaatjesthrombus. Meer naar het centrum wordt deze gelaagd en geheel centraal zien we alleen rooden thrombus. De intima is afgestooten, zwart-bruin van kleur en necrotisch; zij ligt in afgebroken stukken op de media. Konijn II vertoont hetzelfde; de

¹⁾ Hier wordt dus, in het kort, de techniek beschreven, zooals deze in het begin van onze experimenten werd toegepast.

bloedplaatjethrombus is nog wat sterker ontwikkeld. Ook de aortawand is beschadigd: verdwijning van de media-structuur, de intima is zwart gekleurd. Op deze plaats is een fraaie, gelaagde, wandstandige thrombus in de aorta aanwezig.

Op 4.VII.'30 worden vier konijnen juist zoo geopereerd als de twee vorenstaande; achtereenvolgens worden de verdunningen 1 : 20, 1 : 40, 1 : 60 en 1 : 80 gebruikt. Bij konijn II en III, gedood 10.VII.'30 geen spoor van thrombose, ook microscopisch niet. Konijn I (1 : 20), ook 10.VII.'30 gedood, vertoont een wandstandige thrombus over ongeveer $1\frac{1}{2}$ c.M. lengte, iets caudaal van het midden van het veterbandje (microscopisch : plaatjethrombose). Konijn IV (1 : 80) blijft in leven en wordt eerst 10 maanden later gedood (1.V.'31). De gummibuis ligt geheel door vet afgekapseld zonder eenige reactie in de buik. Geen verschijnselen van chronische peritonitis. Geen thrombose, ook geen resten ervan.

Den 21.X.'30, den 23.X.'30 en den 28.X.'30 werden telkens twee konijnen geopereerd en aangestipt met onverdunde liquor stypticus, zonder beschermend „dak”. Er werd echter voor gezorgd, dat het etsmiddel niet met de omgeving in aanraking kwam, door tijdens de operatie deze omgeving zeer zorgvuldig met doeken en gaas af te dekken, en door na de applicatie, met verwarmde physiologische zoutsolutie de cava „schoon” te deppen en vooral de buikholte met deze zoutsolutie door te spoelen. Eventueele resten van het etsmiddel zouden dan wel zoo sterk verdund worden, dat zij geen werking in schadelijken zin zouden kunnen uitoefenen. Hierna werd de buikholte leeggedept, de buikwand daarna gesloten.

De konijnen van 21.X en 23.X. werden gedurende 5 minuten aangestipt, over een afstand van 3 c.M. De twee konijnen van 28.X. gedurende 15 minuten over denzelfden afstand. Nummer ik de konijnen nu achtereenvolgens van A tot F, dan werd

- | | |
|---------------------------------|----------------|
| A gedood na 3 dagen, | C na 9 dagen, |
| B na 6 dagen, | D na 12 dagen, |
| E ging spontaan dood na 18 uur, | |
| F werd gedood na 8 dagen. | |

De fixatie van het post mortem verkregen materiaal gebeurde bij deze (en alle volgende) konijnen steeds uiterst zorgvuldig. De konijnen werden gedood door aetherdamp. Hierna werd de buik geopend, de cava voorzichtig in het gezichtsveld gebracht en er een wattenlaagje gedrenkt in formaline 10 % opgelegd. Zonder dat ook maar iets beschadigd werd, werd de buik volgegoten met 10 % formaline en weer dichtgemaakt. Het cadaver in de ijskast bewaard. Na eenige dagen werd dan de vena cava voorzichtig op zijn onderlaag uitgenomen en opnieuw gedurende een week in 10 % formaline gefixeerd, welke formaline als regel nog een of twee keeren ververscht werd. Eerst nu werd het vat voorzichtig opgeknijpt of direct door sneden loodrecht op het lengteverloop voor de celloidine-inbetting gereed gemaakt.

Microscopische sneden werden steeds van 5 plaatsen gemaakt. Deze coupes werden gekleurd met haematoxyline-eosine, soms met de elastinekleuring van Weigert, een enkele maal volgens May-Grünwald, Giemsa-Romanowsky. (Dit laatste werd als regel niet noodig geoordeeld in die gevallen, waar het karakter van de bloedplaatjes in de haematine-eosine kleuring vaststond).

Wat de resultaten betreft van de konijnen A t/m. F:

- A: microscopisch: initima sterk gezwollen en zwart-bruin verkleurd; duidelijke plaatjesthrombus.
- B: microscopisch: cava-intima afgestooten. Bloedplaatjesthrombus.
- C: microscopisch: kleine plaatjesthrombus. Uitgebreide, zeer fraai gelaagde thrombus. Een deel van den thrombus is in organisatie. Van konijn C voeg ik twee afbeeldingen bij (fig. 1 en fig. 2).
- D: duidelijk macroscopisch thrombose. Microscopisch wordt dit bevestigd: fraai gelaagde thrombus over groote uitgestrektheid.
- E: macroscopisch: obtureerende gelaagde thrombus over de geheele lengte van het aangestipte gebied. Microscopisch wordt dit bevestigd.

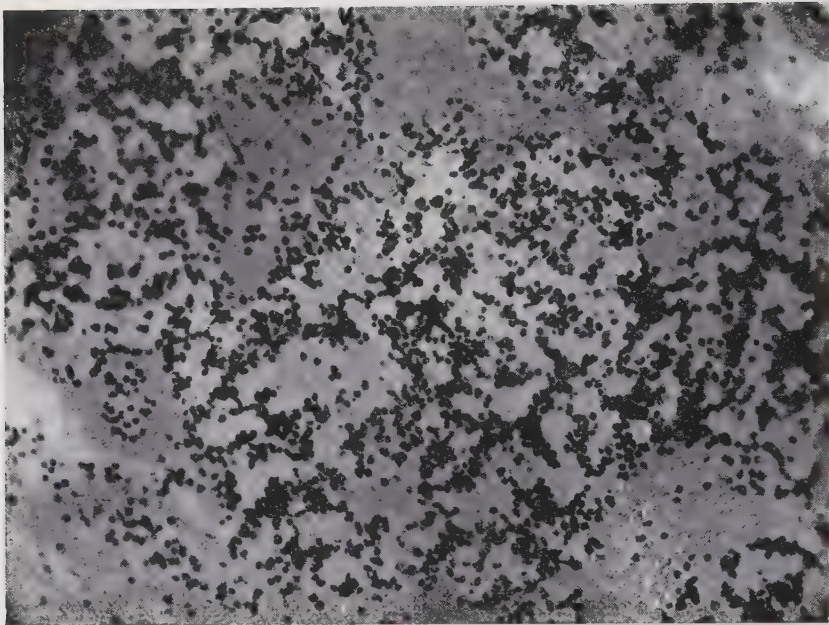


Fig. 1.

Konijn C.

De microphoto toont een deel van den gelaagden thrombus. De koraalstok-achtige vertakking van de bloedplaatjes agglutinatien is duidelijk. Hier omheen en er tusschen bevinden zich de witte bloedcellen. Fibrine is vrijwel niet aanwezig.



Fig. 2.

Konijn C.

Dit gedeelte van den thrombus bevindt zich in duidelijke organisatie. Talrijke jonge mesenchymcellen en enkele kleine vaatsprietjes zijn de thrombusmassa binnengedrongen. Ze zijn afkomstig van dat deel der vaatwand, dat niet geëet is geworden. Deze organisatie vindt dus plaats na 9 dagen (zie tekst).

F: slechts weinig thrombose en dan nog overwegend niet gelaagde bloedplaatjesconglomeraten. De geheele wand van de cava is afgestooten. Buiten den wand, in het omgevende weefsel treffen we fibrine aan.

Nadat wij ons dus overtuigd hadden van de thrombose-verwekkende werking van het liquor stypticus, welke werking, mits men het onverdunde middel gebruikt en het gedurende 5—15 minuten toedient, zeer constant is, konden wij er toe overgaan, de veranderingen in het aantal bloedplaatjes tijdens het ontstaan en na het optreden van thrombose te bepalen.

Volledigheidshalve zij hier in het kort nog eenmaal de gevolgde techniek beschreven.

De laatste 12 uur voor de operatie krijgt het konijn geen voedsel meer. Dit voorkomt een hinderlijke opzetting van de maag en vergemakkelijkt de operatie. De buik wordt geschoren en met tinctura jodii ingesmeerd. Het dier wordt in aether-narcose gebracht. Het operatiegebied wordt geheel door steriele doeken afgedekt. Mediane laparotomie. De darmen worden buiten de buikholte gebracht, naar links omgeslagen, en in — met warme zoutsolutie gedrenkte — doeken gepakt. Zoo noodig worden zij nog eens tijdens de operatie bevochtigd. Vervolgens wordt de vena cava inferior uit zijn omhullende vetlaag vrijgepraepareerd. Soms is de vetlaag zeer aanzienlijk. Als regel is het noodig de rechter ureter een eindweegs los te maken en naar rechts te brengen. Het gemakkelijkst gaat het lospraepareeren stomp, hetzij met den vingertop, hetzij met een gaasje. Uiteraard moet men met de lever zeer voorzichtig zijn en deze soms iets naar boven duwen. Bloedingen van eenige beteekenis traden hierbij niet op. Het vrijpraepareeren moet zich tot op de adventitia van het vat uitstrekken. Met eenig geduld gelukt dit zonder ongelukken. Men doet goed ook de afgaande vaten (vooral de venae renales en de lumbaalvenen) vrij te leggen. Men kan dan gemakkelijker een laesie hiervan door het etsmiddel voorkomen. Heeft men een zeker deel van de cava vrij, dan dekt men de omgeving af met doeken en gaas, er voor zorgend dat deze droog blijven, waardoor een

versleeping van het etsmiddel tegengegaan wordt. Vervolgens stipt men met een klein stevig tamponnetje de vena cava op het uitgekozen gebied aan. Het meest geschikt hiervoor is wel dat deel, dat vlak onder de lever gelegen is, de bulbus, vlak boven de inmonding van de venae renales. Wil men slechts 5 minuten etsen, dan is één keer instippen van het tamponnetje in de oplossing voldoende; etst men langer, dan doet men verstandiger het tamponnetje eens te vernieuwen. Men strijkt nu voorzichtig over den wand van het vat. Nog beter is het deppende bewegingen te maken. Na eenigen tijd verkleurt de wand blauw-groen, en doorgaand met de etsing, wordt deze verkleuring nog sterker en gaat over in een groen-bruine, iets vuile kleur. De wand voelt nu vast aan en de adventitia is gerimpeld. Men dept nu met warme physiologische zoutsolutie de wand schoon; als regel ziet men de geëtste plek nu weer gladder worden en zich scherp, door zijn blauw-groene, iets fluoresceerende kleur, van de rest van het vat afteekenen. In de buikholte wordt ongeveer 100 c.c. zoutsolutie gegoten en dit grootendeels weer weggedept. De darmen worden weer in de buikholte gebracht, zonder dat men bang behoeft te zijn, dat zij, door contact met de geëtste cava beschadigd zullen worden: immers vrij etsmiddel bevindt zich niet meer op den wand. Terloops wordt opgemerkt, dat toen blijkbaar eenmaal de schoondepping van den cavawand wat minder nauwkeurig geschied was, bij de latere buikopening er een typische vetnecrose van het mesenterium aanwezig was. Ongetwijfeld op toxische basis. De buik wordt zorgvuldig in lagen gehecht. De geheele operatie duurt na eenige oefening ongeveer een half uur. De dieren herstellen zich als regel spoedig van de ingreep. Enkele gingen tijdens de operatie aan ademhalingsstilstand te gronde. Een heel enkele overleed na de operatie spontaan, hetzij aan peritonitis (als regel het gevolg van wondbreuk), hetzij uit onbekende oorzaken. Deze spontane sterfgevallen kwamen echter zelden voor. Het optreden van longembolie zag ik geen enkele maal, hetgeen bij mijn uitgebreid materiaal (in 63 gevallen is er n.l. thrombose ontstaan in de vena cava) wel opmerkenwaard is.

Het aantal bloedplaatjes bij normale konijnen.

Hierover zijn in de literatuur slechts spaarzame gegevens bekend. In overeenstemming hiermede neemt het hoofdstuk over de thrombocyten in het nieuwe handboek van Jaffé¹⁾ nauwelijks een halve bladzijde ruimte in beslag. Klienberger en Carl bepaalden het aantal bloedplaatjes bij acht konijnen en vonden waarden, welke liggen tusschen 126.480 en 251.140 per mm³. In tegenstelling hiermede zijn de uitkomsten van Gun, die waarden vond, welke zeer veel hooger liggen n.l. tusschen 700.000 en 1.04.000, met een maximale wisseling in aantal bij één en hetzelfde proefdier van 530.000 en een minimale van 20.000. Ook Reuz geeft hooge waarden, namelijk 825.000 gemiddeld. Of hier ook nog rasverschillen een rol spelen, wordt in het midden gelaten. Buiten genoemde onderzoekers in Jaffé's handboek vond ik verder nog opgaven bij Bunting²⁾, met wiens uitkomsten die van mijzelf een verregaande overeenkomst vertoonen. Met zijn methode — waarop ik nog terugkom — vond hij waarden tusschen 600.000 en 800.000 per mm³. De gemiddelde fout is daarbij hoogstens 50.000, hetgeen dus beteekent ongeveer 6 %, welk percentage op een eventueele curve slechts van geringen invloed zal blijken. De meeste waarden lagen bij Bunting, bij het normale dier, boven de 700.000.

Het is nu allereerst noodzakelijk erop te wijzen, dat de verschillende telmethodes zéér verschillende resultaten geven. Het is waar, dat een bepaalde methode een vrij constante waarde geeft, welke waarde lager of hooger is, naarmate het aantal bloedplaatjes slechter of beter geconserveerd is en in toto in de praeparaten aanwezig is. Duidelijk is dus, dat een onderzoeker, welke eenmaal aan een bepaalde methode gehecht is, en geleerd heeft er mede te werken, voor zich betrouwbare resultaten verkrijgt. Waar het er echter om begonnen is zoo groot mogelijke

¹⁾ Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumtiere. Julius Springer, Berlin 1931, blz. 172.

²⁾ C. H. Bunting. Blood-platelet and megalokaryocyte reactions in the rabbit. Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research Volume X, 1910.

verschillen te meten, is die methode aangewezen, welke ook normaal reeds het grootste aantal bloedplaatjes aangeeft. Weliswaar is de relatieve fout hierbij niet onbelangrijk (Bunting berekende deze op ongeveer 6 %), maar bij de methoden welke lagere waarden aangeven, is deze fout niet veel geringer. Dat zij daar echter hinderlijker is, omdat de amplitudo van de uitslagen toch al kleiner is, laat zich denken.

Er bestaan zeer veel methoden om bloedplaatjes te tellen. Dit wijst er reeds op, dat absoluut betrouwbare tot nu toe niet bestaan.

Deze methoden laten zich in drie groepen verdeelen, welke ieder volgens een eigen principe zijn uitgedacht.

1e. *telling door verdunning*. Het principe hiervan is hetzelfde als dat waarop de telling der roode bloedlichaampjes berust. Voor verdunningsvloeistof kan men o.a. gebruik maken van ureumoplossing. Natuurlijk moet men minder sterk verdunnen als voor de roode bloedlichaampjes.

2e. *tellen in gekleurde praeparaten*. Men berekent hierbij het percentage van de bloedplaatjes op dat van de witte bloedlichaampjes, waarvan men te voren het juiste aantal bepaald heeft.

3e. *tellen door het verhoudingsgetal tot de roode bloedlichaampjes te bepalen*. Deze methode is ingevoerd door Aynaud¹⁾. Men bepaalt hierbij:

- a) het aantal roode bloedlichaampjes op de gewone wijze door vene-punctie;
- b) vervolgens doet men een vergelijkende telling bij geëigende verdunning in hetzelfde bloed. Heeft men het verhoudingsgetal bepaald, dan geeft een eenvoudige deelsom het aantal bloedplaatjes weer.

Tegen elk dezer methoden zijn bezwaren aan te voeren. Daar het er mij echter niet om begonnen was een telmethode voor bloedplaatjes te bedenken, maar de telmethode voor mij slechts middel was, heb ik mij niet bezig gehouden met de vóór- of nadeelen op te sporen, welke aan deze of gene methode mochten kleven. Ik heb der-

¹⁾ Zie Beneke in K.u.M. Handbuch; zie ook L. Bard l.c.

halve die methode gekozen, welke de grootste waarden aangaf en waarvan in de literatuur bekend was, dat zij betrouwbaar was. Dit is ongetwijfeld het geval met die methodes, welke op het laatste principe berusten, en vooral de oorspronkelijke methode van Aynaud bezit deze eigenschappen. Zooals uit de hieronder volgende beschrijving blijken zal, wordt de mogelijkheid, dat de bloedplaatjes in het steekkanaal van de huid, aan den wand van de pipet of naald kleven blijven, tot een minimum beperkt. Dit zijn juist de bezwaren van de beide eerste methoden. Deze heeft men niet kunnen onder-
vangen door een druppel magnesiumsulfaat op den vinger-
top, waardoor men prikt of bloed zuigt. Bovendien laat het zich zeer goed denken, dat inderdaad veel bloed-
plaatjes aan den wand van het — in verhouding tot de geringe hoeveelheid bloed, groot wandoppervlak van het — pipet blijven kleven. Het zij echter nogmaals gezegd, dat geen eigen ervaring mij de laatste methode deed kiezen. Aangezien ik echter ook van klinische zijde waar-
deerend over deze methode hoorde spreken¹⁾, besloot ik haar geregeld toe te passen, en wel in haar oorspronkelijke vorm. Slechts kleine wijzigingen bracht ik aan, wat de bloedshoeveelheden betreft, daar een konijn nu eenmaal niet zoo groot is als een mensch. Hier volgt zij, zooals Aynaud haar beschrijft:

de techniek: men kiest een korte, vrij dikke punctie-
naald, welke geplaatst is op een spuitje van 5 of 10 cc. Welke vene men kiest, doet er weinig toe, mits deze maar oppervlakkig ligt en voldoende wijd is. Men reinigt de er boven gelegen huid met gekookt water; men mag hier-
voor geen aether of alcohol gebruiken, daar deze een vaso-constrictoire werking uitoefenen. Een assistent com-
primeert de vene boven de insteekopening; het elastische band is overbodig. In de spuit zuigt men eerst op 2 cc. van een 10 % citras natricus-oplossing. Men zorgt, dat de oplossing goed met de geheele spuit en naald in contact

¹⁾ De methode wordt o.a. toegepast op de Dermatologische Universiteits-
kliniek te Groningen. Dr. K. Beintema, hoofdassistent van die afdeling, ben
ik voor zijn hulp en gegevens omtrent deze methode, veel dank verschuldigd.

is geweest. Vervolgens puncteert men snel en direct in het vat. Vóór men bloed gaat opzuigen, spuit men eerst eenige druppels van de citraatoplossing in de vene. Daarna zuigt men 4 of 5 cc. bloed op. Men verwijdt nu de spuit en laat de naald op zijn plaats. Van een druppel bloed die nu te voorschijn komt maakt men een gewone roode bloedlichaampjes-telling.

Het gecitreeerde bloed in het spuitje dient om de verhouding roode bloedlichaampjes-bloedplaatjes te bepalen. Hiertoe doet men in een schaalte 2 cc. van de volgende oplossing:

citras natricus	10.—
chloretum natricum	5.—
formalin	10.—
aqua destillata	500.—

Bij de oplossing in dit schaalte voegt men eenige druppels bloed uit het spuitje, tot de oplossing in het schaalte rose ziet. Deze rose kleur, die na eenige oefening op het oog kan worden bepaald, moet correspondeeren met een verdunning van het bloed, volgens welke men in 16 groote vierkantjes van de telkamer 12—1500 roode bloedlichaampjes telt. Men doet n.l. een druppel van deze oplossing in de telkamer, welke men bekijkt zonder Abbe, met een niet te kleine vergrooting en met een bijna dichtgedraaid diaphragma. Men ziet dan de bloedplaatjes als sterk lichtbrekende, lichtende bolletjes, veelal ook als schijfjes. Zij zijn niet aan elkaar geklonterd, doch liggen geïsoleerd. Men telt nu in 16 hokjes, beurt voor beurt, het aantal bloedplaatjes en het aantal erythrocyten. Heeft men zoo het verhoudingsgetal thrombocyten : erythrocyten bepaald, dan kan men, door deze uitkomst te deelen op het bekende aantal roode bloedlichaampjes (op de gewone wijze in de telkamer van Bürker bepaald) het aantal bloedplaatjes berekenen.

Wat de kleine wijzigingen betreft, die ik toepaste bij mijn konijnen het volgende: in de eerste plaats werd de huid van het oor van het konijn, welke plaats zich het gemakkelijkst voor venepunctie leent, wel gereinigd. Hiervoor werd steeds benzine gebruikt. Van eenige vaso-constrictoire werking heb ik nooit

iets bespeurd. Daarentegen was, misschien mede door de mechanische reiniging (de benzine werd n.l. over het oor gewreven), steeds een duidelijke vaatdilatatatie aanwezig, welke de punctie zeer vergemakkelijkte¹⁾. Verder zoog ik als regel inplaats van 2 cc. citras natr., $\frac{1}{2}$ cc. hiervan in de spuit, ontnam de vene dan echter ook inplaats van 4, slechts 1 cc. bloed. Tenslotte leek mij het aantal bloedlichaampjes, dat men in de telkamer vinden moest (in 16 hokjes 12—1500) te groot: de mogelijkheid, dat daardoor een aantal bloedplaatjes door de erythrocyten in het gezichtsveld „verduisterd” zouden worden, leek mij aanwezig. Ik koos dan ook mijn „rose oplossing” van iets lichtere kleur, zóó, dat ik ongeveer 30 roode bloedlichaampjes per hokje telde. Inplaats van 16 hokjes telde ik er als regel 30, en in ieder geval ongeveer 1000 roode bloedlichaampjes. In alle andere punten volgde ik overigens nauwkeurig de voorschriften van Aynaud.

Gun²⁾ gebruikt de volgende oplossing:

5 cc formalin

3 gr. citr. natr.

100 cc physiol. NaCl oplossing,

welke oplossing dus slechts zeer weinig verschilt van de oorspronkelijk door Aynaud aangegevene. Ook Bunting³⁾ werkte ongeveer volgens hetzelfde principe, zoo ook Ogata⁴⁾.

Over het aantal erythrocyten bij konijnen, welk getal van zeer veel belang is, daar hieruit het aantal thrombocyten berekend wordt, zijn meer onderzoekingen verricht, dan over het aantal thrombocyten. Lange⁵⁾ bepaalde het roode bloedbeeld bij konijnen van verschillende leeftijden, en in elken leeftijdsgroep voor beide geslachten. Hieruit blijkt, dat in het algemeen bij toenemenden ouderdom (van de geboorte af tot 10 weken en ouder) het aantal erythrocyten toeneemt van ongeveer 3.700.000 bij een foetus van 29 dagen tot ruim 5.000.000 bij een konijn

¹⁾ Vasoconstrictie maakt de punctie moeilijker en de kans op onnauwkeurigheden grooter.

²⁾ l.c.

³⁾ l.c.

⁴⁾ l.c.

⁵⁾ Jaffé l.c. blz. 158.

van 9 weken. Er is wel verschil in geslacht. In het algemeen vertoonen de mannetjes hogere waarden dan de wijfjes. Ook hier komen blijkbaar groote uitzonderingen voor. Een vrouwtje van 8 weken (gewicht 320 gram) bezat 6.020.000 erythrocyten per mm^3 , een ander vrouwtje van 8 weken (gewicht 308 gram) 4.500.000 en een mannetje van eveneens 8 weken (gewicht 728 gram) 4.640.000. De gemiddelde waarde die Lange voor een groot aantal konijnen opgeeft is 509.000 per mm^3 . De gemiddelde waarde die ik volgens Bunting¹⁾ bereken is bij hem 5.674.000 per mm^3 .

Ik zelf heb een zeer groot aantal erythrocyten-bepalingen uitgevoerd bij 30 konijnen. Neem ik de eerstbepalingen tezamen en deel deze door het getal 30, dan krijg ik als gemiddelde: 4.646.000 per mm^3 , ruim 1.000.000 lager dan Bunting en ruim 300.000 lager dan Lange. Zooals reeds eerder opgemerkt, gebruikte ik uitsluitend volwassen dieren, mannetjes zoowel als vrouwtjes. Of hier rasverschillen van de proefdieren een rol spelen, vermag ik niet te beoordeelen, doch het is wel waarschijnlijk.

Mijn laagste waarde was 4.190.000, mijn hoogste 5.350.000. Er bestaan dus nogal belangrijke individuele verschillen.

Aangezien echter bij de door Bunting e.a. en door mij gevolgde methode het aantal bloedplaatjes direct afhankelijk is van het aantal erythrocyten, ligt het misschien mede aan de hogere erythrocytenwaarden, dat Bunting ook iets hogere thrombocytenwaarden vindt als ik, hoewel de getallen hiervoor niet veel verschillen. Bunting geeft als normaalwaarden aan 600—800.000: ik zou deze vervangen willen zien — in mijn gevallen — door 500.000—750.000. Hierbij geef ik graag toe, dat mijn benedengrens 500.000 ruikelijk aan den lagen kant is. Hier volgt één voorbeeld van een normaal konijn. Deze lijst laat tevens de individuele dagelijksche schommelingen zien:

¹⁾ l.c.

K. I.

datum	uur	aantal erythr.	verhoudings- getal	aantal thromb.
10.XI.'30	10.— u.	5.100.000	1 : 9.31	547.000
	17.— u.	5.090.000	1 : 8.9	572.000
11.XI.'30	10.30 u.	4.470.000	1 : 6.51	685.000
12.XI.'30	11.— u.	4.350.000	1 : 8.41	517.000
	16.30 u.	4.920.000	1 : 6.5	757.000
13.XI.'30	11.45 u.	4.680.000	1 : 8.00	585.000
	17.— u.	4.840.000	1 : 7.38	655.000
14.XI.'30	16.30 u.	4.460.000	1 : 6.75	660.000

Zooals men ziet, tamelijk constante waarden. De wisselingen hier bedragen echter tòch nog 240.000 op een dag. Afgezien van onnauwkeurigheden in de bepalingen, is het echter bekend, dat de schommelingen van de bloedplaatjes zeer sterk kunnen zijn. Voor de menschelijke physiologie en pathologie is dit bekend. Blijkbaar geldt het eveneens voor het konijn. De gevonden waarden liggen echter àlle binnen de norm.

Daar de dieren vóór de operatie moeten *honger*, werd de invloed hiervan op de proefdieren nagegaan. Na 24 uren honger bleek er geen invloed te zijn:

normaal konijn (wit)

23.VII.'30	15.— u.	4.840.000	1 : 8.5	570.000
------------	---------	-----------	---------	---------

24 uren honger:

24.VII.'30	16.— u.	4.450.000	1 : 8.5	530.000
------------	---------	-----------	---------	---------

Van belang zijn vooral de verhoudingsgetallen. Deze kan men behoorlijk nauwkeurig bepalen. Een fout hierin accentueert zich natuurlijk in de absolute thrombocytenwaarde, welke nog grooter wordt bij onnauwkeurigheden in de eerstbepaalde erythrocytenwaarden. Dit is natuurlijk wèl een bezwaar van de door mij gevolgde methode.

Ook de invloed van de *narcose* werd uitvoerig nagegaan. Ook hier bleek geen invloed aanwezig te zijn:

normaal konijn (wit-zwart):

28.VII.'30		4.540.000	1 : 8.00	568.000
------------	--	-----------	----------	---------

$\frac{1}{2}$ uur aethernarcose:

29.VII./30		4.500.000	1 : 8.12	554.000
------------	--	-----------	----------	---------

Over den invloed van de operatie zelf volgen de gegevens later.

Aantal bloedplaatjes bij thrombose.

K. II. Eerst werd bij het normale konijn uitvoerig het aantal bloedplaatjes bepaald:

11.XI.'30	9.30 u.	4.970.000	1 : 7.51	660.000
	15.15 u.	4.860.000	—	—
12.XI.'30	9.20 u.	4.640.000	1 : 7.51	617.000
	14.15 u.	4.640.000	1 : 7.54	615.000
13.XI.'30	9.20 u.	4.470.000	1 : 7.76	576.000
	16.20 u.	4.430.000	1 : 7.62	582.000
14.XI.'30	9.20 u.	4.890.000	1 : 7.00	698.000

Bij dit konijn waren de waarden behoorlijk constant, vooral wanneer men op de verhoudingsgetallen let, welke hier slechts zeer geringe verschillen vertoonen (1 : 7.00 als laagste en 1 : 7.62 als hoogste). Het dier werd nu eenigen tijd rust gegund. Den 9den XII.'30 werd 's middags om 3 uur laparotomie verricht en de vena cava inf. gedurende 15 min. met liquor stypticus aangestipt.

10.XII.'30	9.30 u.	4.360.000	1 : 21.1 (!)	206.000 (!)
11.XII.'30	10.30 u.	4.490.000	1 : 8.3	540.000
12.XII.'30	9.30 u.	3.870.000	1 : 5	774.000
13.XII.'30	plotseling exitus.			

Er wordt geen doodsoorzaak gevonden. Geen embolie in de pulmonalis; geen peritonitis. Duidelijke thrombose over de geheele lengte van de aangestipte cava wordt vastgesteld. Deze is volkomen obtureerend. Microscopisch is het plaatjethrombose, voor een klein gedeelte gelaagd van bouw.

Opvallend is de enorme daling van het aantal thrombocyten binnen 24 uur na de operatie. Dit werd aan talrijke andere proefdieren bevestigd gevonden! Op deze daling volgt een stijging, welke in dit geval door den dood van het proefdier niet vervolgd kon worden. Wel dien ik er direct aan toe te voegen, dat deze daling lang niet altijd zoo excessief duidelijk is, maar juist daarom wordt K. II eerst vermeld. Ik laat er dan direct een proefdier op volgen, waarbij de daling veel geringer is, de stijging echter zeer duidelijk valt waar te nemen.

K. XII werd den 23.XII.'30 om 3 uur 's middags geteld:

4.600.00 1 : 6.7 686.000

29.XII.'30 15 uur; operatie als K. II (vena cava inf.

gedurende 15 min. aangestipt met onverdunde liquor stypticus):

30.XII.'30	9.45 u.	4.400.000	1 : 7.1	620.000
31.XII.'30	9.15 u.	4.340.000	1 : 6.5	667.000
2.I.'31	14.15 u.	5.090.000	1 : 4.7	1.080.000
3.I.'31	9.30 u.	4.640.000	1 : 3.03(!)	1.530.000(!)
5.I.'31	9.15 u.	4.700.000	1 : 4.5	1.050.000
6.I.'31	14.15 u.	4.650.000	1 : 7	664.000
7.I.'31	9.10 u.	4.520.000	1 : 6.2	730.000
8.I.'31	9.10 u.	4.270.000	1 : 8	534.000
9.I.'31	9.30 u.	4.640.000	1 : 6.5	710.000
10.I.'31	9.30 u.	4.330.000	1 : 6.4	676.000
10.I.'31	15.— u.	gedood.		

Microscopie van de vena cava inf.: Venewand geheel necrotisch. Intima plaatselijk afgestooten. De aan den wand adhaerente thrombusmassa wordt voor het grootste deel opgebouwd uit bloedplaatjes. Hierop liggen hier en daar talrijke leucocyten, waartusschen een fijn fibrinenet zichtbaar is. Meer naar het lumen liggen ook groote partijen samengeklonterde bloedplaatjes. Hier en daar zien we een iets meer gelaagde bouw. Erythrocyten zijn slechts spaarzaam voorhanden.

Van dit konijn en van het volgende, K. XIII, vindt men hieronder een graphische voorstelling van de bewegingen in het aantal thrombocyten. De gegevens van K. XIII zijn:

23.XII.'30	3.30 u.	4.640.000	1 : 6.3	736.000
29.XII.'30	3.50 u.	operatie (zie K. XII)		
30.XII.'30	11.15 u.	5.150.000	1 : 8.3(!)	620.000(!)
31.XII.'30	10.— u.	4.900.000	1 : 7	700.000
2.I.'31	15.10 u.	5.040.000	1 : 6.8	740.000
3.I.'31	10.30 u.	4.630.000	1 : 5.4(!)	857.000(!)
5.I.'31	9.50 u.	5.030.000	1 : 7.5	670.000
5.I.'31	15.— u.	gedood.		

Microscopisch onderzoek. De vaatwand is necrotisch en gezwollen. De intima is bedekt met agglutinatien van bloedplaatjes. Plaatselijk — over groote gebieden — is de thrombus fraai gelaagd: afwisselend grillig vertakte „bladen” thrombocyten, waartusschen leucocyten gevangen zijn. Meer naar het centrum toe roode thrombus-

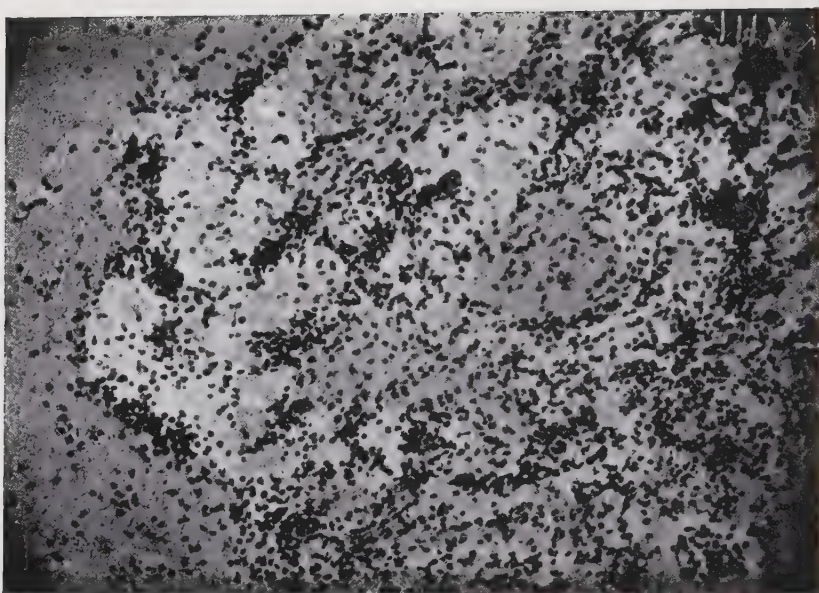


Fig. 3.

K. XIII.

De foto laat een deel van de gelaagde thrombusmassa's zien. Meer naar het lumen toe roode thrombus.



Fig. 4.

K. XIII.

Beginnende organisatie. Platte, endotheelachtige cellen bedekken den bloedplaatjethrombus. In den thrombus zelve dringen jonge mesenchymcellen. Geringe canalisatie.

massa's, waarin nog zeer veel bloedplaatjes in hoopjes liggen. (Zie fig. 3.)

In dezen thrombus is beginnende organisatie aanwezig. (Zie fig. 4.)

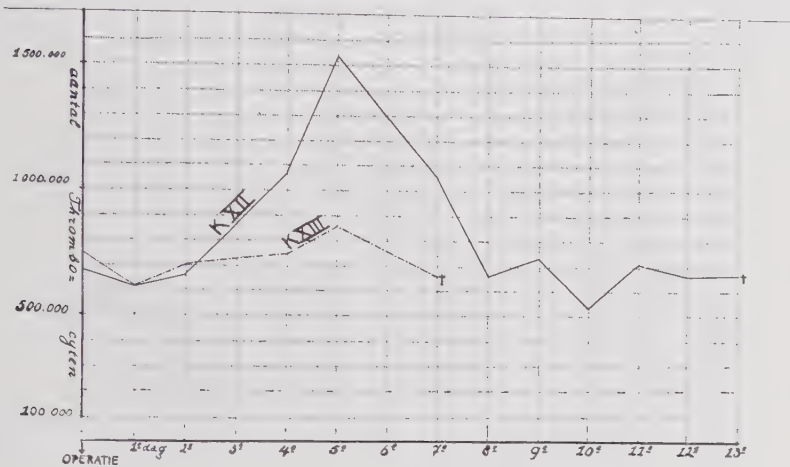


Fig. 5.

Graphische voorstelling van de schommelingen in het aantal bloedplaatjes bij K. XII en K. XIII.

Zooals men ziet, vertoonen beide dieren een dag na de operatie een daling, welke reeds den tweeden dag weer opgeheven is, om over te gaan in een stijging van het aantal thrombocyten. Deze stijging duurt voort tot den vijfden dag post operationem, om dan weer over te gaan in een vrij plotselinge daling. Bij K. XII is op den 8sten dag de norm bereikt, welke niet meer verlaten wordt.

Wil men trachten van deze curven een verklaring te geven, dan is het allereerst zaak na te gaan, welke de invloed is van de operatie zelve op het aantal thrombocyten. Daartoe dienden contrôleproeven, waarbij de geheele operatie precies zoo werd uitgevoerd, ook de vena cava juist zoo werd vrijgepraepareerd als voor de aanstipping met liquor stypticus noodig is. Ook werd met een droog tamponnetje gedurende 15 minuten de vaatwand zachtjes gedrukt. Daling van het aantal bloedplaatjes zagen we in deze gevallen niet. Stijging bleef inderdaad een enkele maal niet uit, kon echter in dat geval worden toegeschreven aan een optredende anaemie, welke, zooals nog uit-

voorig zal worden uiteengezet, ook een stijging van het aantal bloedplaatjes ten gevolge heeft.

Voorbeeld: K. III.

17.XI.'30	9.30 u.	4.810.000	1 : 6.61	727.000
	17.— u.	4.580.000	1 : 6.86	667.000
18.XI.'30	„pseudo-operatie” om 11.30 u.			
	geen daling:			
19.XI.'30	9.25 u.	4.460.000	1 : 6	743.000
	4.40 u.	4.240.000	1 : 7	605.000
20.XI.'30	9.20 u.	3.670.000	1 : 4.2	873.000
	5.— u.	3.760.000	1 : 4.43	848.000

Den 20.XI.'30 is dus een anaemie opgetreden, welke direct een stijging van het aantal bloedplaatjes ten gevolge heeft. Een daling direct na de operatie is niet aanwezig. Ditzelfde illustreert K. III^B:

15.XII.'30	9.10 u.	4.840.000	1 : 7.2	674.000
15.XII.'30	's middags 3 uur „pseudo-operatie”.			
16.XII.'30	9.10 u.	4.850.000	1 : 7	693.000
	4.10 u.	4.640.000	1 : 6.9	673.000
17.XII.'30	9.20 u.	4.710.000	1 : 7.6	620.000
	2.15 u.	4.500.000	1 : 7.2	625.000
18.XII.'30	10.— u.	4.650.000	1 : 6.8	683.000

Het is dus duidelijk, dat de daling bij K. XII en K. XIII niet veroorzaakt is door den ingreep als zoodanig.¹⁾ Er blijft slechts aan te nemen, dat de optredende thrombose een daling van het aantal bloedplaatjes ten gevolge heeft. Dit wordt nog eens geïllustreerd door K. VIII.

K. VIII:

15.XII.'30	14.30 u.	4.240.000	1 : 5.82	728.000
16.XII.'30	14.— u.	operatie (aanstippen v. d. cava met liquor stypticus 15 min.)		
17.XII.'30	14.30 u.	4.100.000	1 : 8.5	482.000(!)
18.XII.'30	15.30 u.	3.510.000	1 : 4.9	710.000
19.XII.'30	9.15 u.	3.590.000	1 : 5.1	704.000

¹⁾ Dit is gedeeltelijk in tegenstelling met wat de menschelijke pathologie leert: Hueck, Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 192, blz. 322, 1925 vindt na bepaalde operaties wel daling van het aantal bloedplaatjes, gedurende de eerste dagen na de operatie. Sokoloff en Gladyszewski, Zentr. org. f. d. Ges. Chir. u. ihre Grenzgeb. 1925, XXX, H. 13, vinden deze daling alleen, wanneer er algemeene narcose toegevend wordt. Na lumbaal- of locaalanaesthesie zagen zij geen daling optreden.

Er is anaemie opgetreden. De stijging is niet te waardeeren. Daarom wordt het konijn gedood.

Microscopie: Venewand zeer zwaar beschadigd. Vrijwel necrotisch. Intima donker verkleurd. Erop liggen massale bloedplaatjeshoopen. De geheele thrombus bestaat vrijwel uit niets anders. Slechts hier en daar ziet men een weinig fibrine. Leucocyten en erythrocyten treden ver op den achtergrond. De aortawand is eveneens beschadigd aan de zijde naar de cava toegekeerd. De adventitia is hier necrotisch, de media is geschrompeld en bijna zwart van kleur. Nauwelijks is hier nog teekening aanwezig. Op de gezwollen en vlakke intima bevindt zich een behoorlijke laag bloedplaatjes, in dikte afnemend, naarmate de vaatwand minder beschadigd is. Op deze bloedplaatjethrombus bevindt zich een groote laag fibrine. Hierop weer een laag roode bloedlichaampjes. (Zie fig. 6.)

Ook in kleine venen — waarvan de wand beschadigd blijkt — bloedplaatjes thrombus.

De vraag doet zich nu voor, waardoor ontstaat deze daling in het aantal bloedplaatjes, waardoor de stijging. Lettende op het tijdstip, waarop de daling aanwezig is, n.l. de eerste 24 uur na de operatie, welke laatste het verwekken van de thrombose ten doel heeft, is er m.i. slechts één verklaring mogelijk: de thrombocyten uit het stroomende bloed worden op de plaats van de wandlaesie „vastgehouden”. Er worden de eerste uren dus steeds bloedplaatjes uit de circulatie genomen. Het is niet onwaarschijnlijk, dat reeds zeer snel na het begin van de thrombose, dit wil dus zeggen na een aanvankelijke thrombocytenvermindering, er een verhoogde productie van thrombocyten in het beenmerg plaats vindt. Deze verhoogde productie dient om het dreigende tekort aan thrombocyten aan te vullen. Aanvankelijk is het verbruik van thrombocyten op de plaats van de thrombusvorming zoo groot, dat de mogelijke productie van nieuwe voorraden bloedplaatjes nog geen stijging in de curve doet zien. Dit wordt reeds na 24 uur anders: de productie is dan blijkbaar reeds een zoo sterke, dat een doorgaand verbruik volledig overgecompenseerd wordt. Men ziet de curve dus stijgen. Deze overproductie gaat nog eenige



Konijn VIII.

Deel van den aortawand bij groote vergrooting. Onder op de foto ziet men den wand geschrompeld en zeer donker gekleurd door de etsing. Geheel boven op de foto ziet men de normale aortawandstructuur. Fraai is de overgang ziek-gezond zichtbaar. Op den beschadigten wand ziet men een laag thrombocyten. Deze laag is naar het lumen toe bedekt met fibrine, welke op de foto nauwelijks zichtbaar is. Den geheel gezonden vaatwand ziet men volkomen vrij en door niets bedekt.

Fig. 6.

dagen door, om dan plotseling te eindigen. Men kan niet aannemen, dat na 5 dagen nog hoeveelheden bloedplaatjes van eenige beteekenis in den thrombus worden afgezet, ergo moet de daling in de curve na den vijfden dag berusten op een tijdelijke volledige stopzetting van de productie der thrombocyten. Is er na verloop van eenige dagen opnieuw een normale thrombocyten Spiegel in het bloed bereikt, dan zorgen de producenten van thrombocyten er verder voor, dat deze Spiegel niet meer van den norm afwijkt (zie K. XII; fig. 5; bldz. 59.)

Hoewel over het algemeen gezegd kan worden, dat betrekkelijk geringe prikkels voldoende zijn om de aantallen thrombocyten te beïnvloeden — immers de meest uiteenlopende ziekten geven hiertoe aanleiding, hetzij in verhoogenden, hetzij in verlagenden zin ¹⁾, — toch mag men niet vergeten, dat niet in elk geval deze „prikkels” even snel werken. Zoo is het dus zeer goed denkbaar, dat in het geval van K. II (bldz. 56) het beenmerg wat later is geprikkeld dan in de meeste andere gevallen. Dit komt goed overeen met het feit, dat de stijging boven de norm eerst plaats heeft den 3den dag na de operatie (bij de andere proefdieren was dit reeds den 2den dag het geval). Maar, indien deze veronderstelling juist mocht blijken, dan is dit geval een treffende illustratie van de zeer sterke aanvankelijke daling van het thrombocytenaantal. Immers, hier werd de daling niet gelijktijdig, althans niet in sterke mate, beïnvloed door een stijging.

Men moet dus aannemen, dat het — voor het opbouwen van den thrombus — benoodigde thrombocytenmateriaal direct uit de circulatie „genomen” wordt. Gelijktijdig hiermede heeft er een „regeneratie” van het verbruikte aantal plaats. Waarschijnlijk wordt ook een deel van deze nieuwgevormde bloedplaatjes aan de circulatie onttrokken. *Er bestaat echter een duidelijke overcompensatie.*

De volgende vraag leek mij een logisch gevolg van het voorafgaande. Stel, dat men een toestand in de pathologie

¹⁾ Hierover bestaat een uitgebreide literatuur, waarop bij de bespreking van de anaemisch-gemaakte konijnen nog nader ingegaan zal worden.

kende, waarbij een verhoogd aantal bloedplaatjes aanwezig is, en men verwekte bij een proefdier, dat in een dergelijken toestand verkeerde, thrombose, zouden er dan misschien ook afwijkingen in het „physiologische” beloop der thrombose optreden? Zou misschien in de eerste plaats de geheele thrombusvorming gemakkelijker verlopen? Zou de ontstane thrombus misschien van grootere afmetingen zijn? En tenslotte: zou — bij voldoende verhooging van het aantal trombocyten op het tijdstip van de thrombusvorming — de daling niet een geringere kunnen zijn en de „regeneratie” een minder sterke? Men kent in de menschelijke pathologie talrijke van dergelijke toestanden. De gestelde vragen worden daardoor van eenig belang. Deze toestanden kan men verdeelen in tijdelijke en blijvende. Een blijvende verhooging van het aantal bloedplaatjes vindt men bij chlorose¹⁾). Eigenaardig is nu, dat men bij chlorose dikwijls thrombose aantreft²⁾ ³⁾ ⁴⁾). Eichhorst⁵⁾ schrijft dit toe aan een beschadiging van de intima (vervetting), zoodat naar analogie van de proeven van Zahn hier gemakkelijk thrombusmassa's afscheiden. In de pernicieuse anaemie kennen we echter een ziekte, welke met de chlorose te vergelijken is. Bij de pernicieuse anaemie echter wordt bijna nooit thrombose gezien. Bij de pernicieuse anaemie bestaat echter altijd een thrombopenie⁶⁾). Naegeli zegt op bldz. 278: „Der Gegensatz der beiden Anaemien, Chlorose mit stets viel Blutplättchen und ausgesprochener Thromboseneigung, und perniziöser Anaemie mit immer wenig Plättchen und nie vorkommenden Thrombosen, ist auffällig.”⁷⁾

Tijdelijke verhooging van het aantal bloedplaatjes

¹⁾ L. Bard l.c. blz. 417; Naegeli l.c.

²⁾ Naegeli l.c. blz. 291; Otten vindt bij chlorose in 3 % thrombose.

³⁾ H. Schweizer, Virch. Archiv. 152. blz. 382.

⁴⁾ Kockel, Dtsch. Archiv. f. klin. Medic. Bd. 52.

⁵⁾ Geciteerd naar H. Schweizer.³⁾

⁶⁾ Zadek, Ztsch. f. klin. Med. 103, Nr. 5—6, blz. 646—693 zegt: thrombopenie beteekent voor de diagnose van pern. anaemie een *conditio sine qua non*.

⁷⁾ Een vorm van blijvende verhoging van het aantal bloedplaatjes beschrijven Kretz en Epstein onder den naam van „Thrombocytaemie”. Kl. Wochenschr. 1930, blz. 1177. Neiging tot thrombose bestaat hierbij **niet**.

vindt men na alle, iets belangrijke bloedverlies, in de reconvalescentie van bijna alle acute infectieziekten¹⁾. Helber²⁾ geeft op, eveneens bij chronische ziekten, tuberculose, maligne tumoren, erysipelas en sepsis. Belangrijk is nog de stijging van het aantal bloedplaatjes in de zwangerschap en na de partus. Tijdens de partus bestaat een daling³⁾ 4). Paltauf⁵⁾ geeft verder nog een duidelijk overzicht van een aantal aandoeningen waarbij het aantal bloedplaatjes veranderd is.

Zahn⁶⁾ meende méér thrombose bij anaemische dieren te hebben opgemerkt dan bij gezonde proefdieren.

Van al deze toestanden is de anaemie wel de meest geschikte, om bij het proefdier te verwekken, en wel de gewone secundaire anaemie na bloedverlies. Ik meen echter hier te mogen opmerken, dat het zeker ook de aandacht zou verdienen, soortgelijke proeven te doen, als die, welke ik hieronder zal beschrijven, bij vrouwelijke dieren tijdens en na de zwangerschap, omdat men ook daar verhooging van het aantal bloedplaatjes bij vindt.

Bunting⁷⁾ zag na afname van 20—30 cc. bloed uit de oorvena van een konijn eerst een daling optreden van het aantal bloedplaatjes gedurende de eerste dagen en daarna een zeer sterke stijging. Ik geef hier een enkel voorbeeld ontleend aan zijn publicatie, bldz. 544.

Rabbit A. IV (mixed white and brown).

Jan. 7 1909	r.b.c.	5.280.000	platelets	600.000
Jan. 8 1909	r.b.c.	5.280.000	platelets	600.000

Animal bled 20 cc. from ear vein.

Jan. 12 1909	r.b.c.	3.880.000	platelets	220.000
Jan. 14 1909	r.b.c.	3.456.000	platelets	1.000.000

Hierna mogen eenige proeven van mijzelf genoemd worden.

¹⁾ L. Bard l.c.

²⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 81, 1904.

³⁾ Determan, D. Archiv. f. kl. Med. Bd. 61, blz. 365.

⁴⁾ Ed. Benhamon en A. Nouchy, Presse Médicale 13.XII.'30.

⁵⁾ Handbuch van Krehl en Marchand II/1.

⁶⁾ Handbuch van Krehl en Marchand II/2.

⁷⁾ l.c.

Konijn wit-zwart:

datum	roode bld.l.	verh. getal	thromboc.
28.VII.'30	4.540.000	1 : 8	568.000
30.VII.'30	50 cc bloed uit oorvena.		
1.VIII.'30	3.220.000	1 : 3.275	983.000
7.VIII.'30	4.200.000	1 : 5.6	750.000

Zonder — oogenschijnlijke — aanvankelijke daling, den volgenden dag reeds stijging van het aantal bloedplaatjes. Na 7 dagen nog een geringe anaemie en iets verhoogd verhoudingsgetal.

Konijn XIV.

datum	uur	roode bld.l.	verh. getal	thromboc.
7.I.'31	10.15	4.880.000	1 : 7	697.000
7.I.'31	10.20	25 cc bloed uit oorvene.		
8.I.'31	10.—	4.100.000	1 : 6	683.000
9.I.'31	10.15	3.830.000	1 : 4.57	830.000
10.I.'31	9.55	3.990.000	1 : 5.9	670.000

De stijging kwam bij dit konijn later en ging minder hoog dan bij het vorige konijn. Er is ook minder bloed ontlast.

Konijn XV.

datum	uur	roode bld.l.	verh. getal	thromboc.
7.I.'31	14.—	5.170.000	1 : 7	724.000
	14.10	40 cc bloed uit oorvene.		
8.I.'31	10.30	3.500.000	1 : 2.7 (!)	1.300.000 (!)
9.I.'31	14.15	4.080.000	1 : 4.4	920.000
10.I.'31	11.15	4.100.000	1 : 6.5	630.000

Het belangrijkste blijkt steeds weer de wijziging in het verhoudingsgetal. Ook bij uitblijvende stijging in absoluten zin van het aantal bloedplaatjes, geeft het verhoudingsgetal duidelijk de relatieve stijging aan.

Konijn XVI.

datum	uur	roode bld.l.	verh. getal	thromboc.
13.I.'31	9.10	5.110.000	1 : 8.2	620.000
13.I.'31		60 cc bloed uit oorvene.		
14.I.'31	13.30	2.810.000	1 : 4 (!)	725.000
15.I.'31	9.20	2.950.000	1 : 4.9	600.000
16.I.'31	9.10	3.080.000	1 : 4.6	670.000

Ook een duidelijk voorbeeld van de wijziging — ten

voordeele van de thrombocyten in de verhouding tusschen erythrocyten en thrombocyten — is het volgende konijn:

Konijn XVII.

datum	uur	roode bld.l.	verh. getal	thromboc.
13.I.'31	10.—	4.970.000	1 : 7.6	654.000
		50 cc bloed uit oorvene.		
14.I.'31	14.—	3.200.000	1 : 4.7	700.000
15.I.'31	15.15	3.430.000	1 : 4.5	762.000
16.I.'31	10.15	3.520.000	1 : 4.6	765.000

Zoo blijkt dus uit elk dezer voorbeelden, dat 24 uur na het optreden van de anaemie er een duidelijke stijging van het aantal bloedplaatjes aanwezig is. Deze stijging is misschien niet in ieder geval een absolute, zeker is het een relatieve en als zoodanig natuurlijk zeer goed bruikbaar. Waar we mogen aannemen, dat, bij anaemische dieren de hartswerking opgevoerd wordt, komen we tot de conclusie, dat ook bij een relatieve vermeerdering van het aantal thrombocyten, per tijdseenheid meer thrombocyten een bepaald vaatgebied passeeren, dan voor de anaemie. En dit was juist, wat wij beoogden: de beschadigde vaatwand zooveel mogelijk de gelegenheid bieden thrombocyten uit het bloed tot zich te trekken.

Het verloop onzer proeven met deze anaemische konijnen was als volgt: na eerst het aantal thrombocyten op de beschreven wijze te hebben bepaald, werd het dier een behoorlijke hoeveelheid bloed uit een oorvena genomen. Hierna werd den volgenden dag, op het tijdstip dus waarvan we zeker konden zijn, dat de stijging van het aantal thrombocyten duidelijk uitgesproken was en waarschijnlijk niet veel sterker zou worden — het dier geopereerd. Deze operatie werd precies zoo uitgevoerd als bij de niet-anaemische dieren is beschreven: laparotomie en aanstippen van de vena cava inferior gedurende 5 minuten met onverdunde liquor stypticus. Hierna werden weer geregelde tellingen uitgevoerd.

Als voorbeeld diene:

Konijn XVIII.

datum	uur	roode bld.l.	verh. getal	thromboc.
27.I.'31	9.10	4.520.000	1 : 7	646.000
	9.30	55 cc bloed uit oorvena.		

datum	uur	roode bld.l.	verh. getal	thromboc.
28.I.'31	9.10	2.820.000	1 : 4(!)	705.000
	10.20	geopereerd; aanstippen van de vena cava inf. gedurende 15 min. met liq. stypst.		
29.I.'31	9.10	2.690.000	1 : 5(!)	540.000
30.I.'31	11.30	2.700.000	1 : 4.5	600.000
31.I.'31	9.30	2.650.000	1 : 3.5	760.000
2.II.'31	11.—	3.130.000	1 : 3.1(!)	1000.000
3.II.'31	11.20	3.100.000	1 : 5.9	510.000
4.II.'31	9.30	2.970.000	1 : 5	594.000
5.II.'31	9.30	3.020.000	1 : 7.5	400.000
6.II.'31	9.30	2.980.000	1 : 6.6	450.000
7.II.'31	14.30	3.180.000	1 : 5	630.000
9.II.'31	11.45	3.390.000	1 : 5.7	595.000
10.II.'31	9.30	3.230.000	1 : 5	646.000
11.II.'31	9.30	3.660.000	1 : 5.1	710.000
12.II.'31	9.15	4.000.000	1 : 5.7	700.000

Konijn gedood.

Hieruit blijkt:

1. de stijging van het aantal bloedplaatjes na het geleden bloedverlies is aanwezig (verh. getal gewijzigd van 1 : 7 in 1 : 4).

2. op den eersten dag na de operatie, welke in dit geval beteekent thrombose, treedt op een daling van het aantal bloedplaatjes, ondanks de sterker geworden anaemie! De bloedplaatjes gedragen zich hier dus juist zoo als bij niet-anaemische dieren tijdens het ontstaan van thrombose (zie graphische voorstelling op pag. 59).

3. het herkrijgen van het normale aantal roode bloedlichaampjes duurt langer dan 15 dagen bij deze geopereerde dieren. Gedurende al dezen tijd is het aantal thrombocyten relatief vermeerderd. Ook in ander opzicht echter is er overeenstemming met de op pag. 59 afgedrukte graphieken: er is hier — evenals daar — ook een duidelijke absolute stijging van het aantal thrombocyten. Deze volgt hier direct op de „initiale daling” (met initiale daling duid ik aan de daling welke vlak na de operatie ontstaat en welke samenvalt met het ontstaan van den thrombus). De stijging bereikt hier zijn maximum op den 5en dag na de

operatie. De curve valt dan even plotseling af als bij de normale dieren. Na eenige schommelingen, welke wel eens onder den norm vallen — wordt de norm bereikt. Hieronder volgt het verloop van het aantal bloedplaatjes bij K. XVIII.

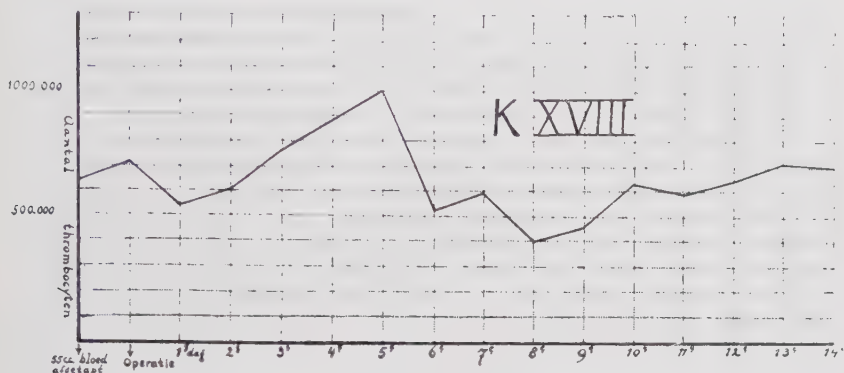


Fig. 7.

Graphische voorstelling van K. XVIII (voor verklaring zie tekst.)

Het microscopisch onderzoek van dit konijn leverde het volgende op: Vaatwand geheel necrotisch en brokkelig. Intima losgelaten. Hierop bevindt zich een laag bloedplaatjes, waartusschen zich geen andere bloedelementen bevinden. Meer naar het lumen toe neemt ook veel fibrine aan den thrombusopbouw deel. Tusschen deze fibrinevezels vrij veel erythrocyten en matig veel leucocyten.

Het schijnt, dat vanuit het perivasculaire bindweefsel een uitgroei in den necrotischen vaatwand plaats heeft, door enkele vaathoudende bindweefselstrengtjes.

Van den, tegenover den gelaideerden wand gelegen venewand heeft een organisatie van den thrombus plaats: jonge mesenchymcellen, waartusschen kleine capillairen, dringen in den thrombus. Deze organisatie is reeds tamelijk ver voortgeschreden (13 dagen na de operatie). Zie fig. 8.

Talrijke andere konijnen werden op dezelfde wijze behandeld als K. XVIII. Deze anaemische dieren bezaten echter een opmerkelijk geringe resistentie. Sommige van hen gingen tijdens de operatie dood, sommige kort na de operatie, waarvan enkele aan etterige peritonitis. Waar

wij bij onze andere, gezonde, konijnen na deze operatie vrijwel nooit peritonitis zagen, meenden wij door de

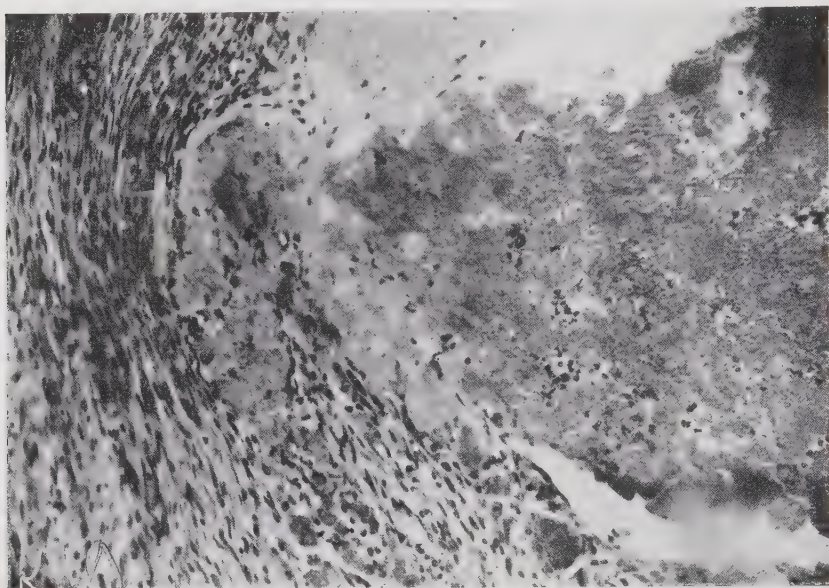


Fig. 8.

K. XVIII.

Organisatie van den thrombus. Talrijke jonge fibroblasten — komende uit den intacten vaatwand — dringen de thrombusmassa binnen.

anaemie eveneens een geringere resistentie tegenover bacterieele besmetting te moeten aannemen. Een goed voorbeeld levert nog

Konijn XXII.

datum	uur	roode bldl.	verh. getal	thromboc.
10.II.'31	10.15	4.950.000	1 : 7	707.000
		50 cc bloed uit oorvene.		
11.II.'31	10.15	2.960.000	1 : 4(!)	740.000
	16.30	Operatie; vena cava inf. gedurende 15 min. aangestipt met onverd. liq. stypt.		
12.II.'31	15.45	3.080.000	1 : 10	308.000
13.II.'31	9.15	3.130.000	1 : 16.8(!)	190.000(!)
14.II.'31	9.15	3.120.000	1 : 5.7	550.000
15.II.'31	11.10	2.920.000	1 : 3.4	900.000
16.II.'31	9.30	3.280.000	1 : 6.6	497.000
17.II.'31	exitus.			

Ook hiervan voeg ik de bloedplaatjeskromme bij (fig. 9).

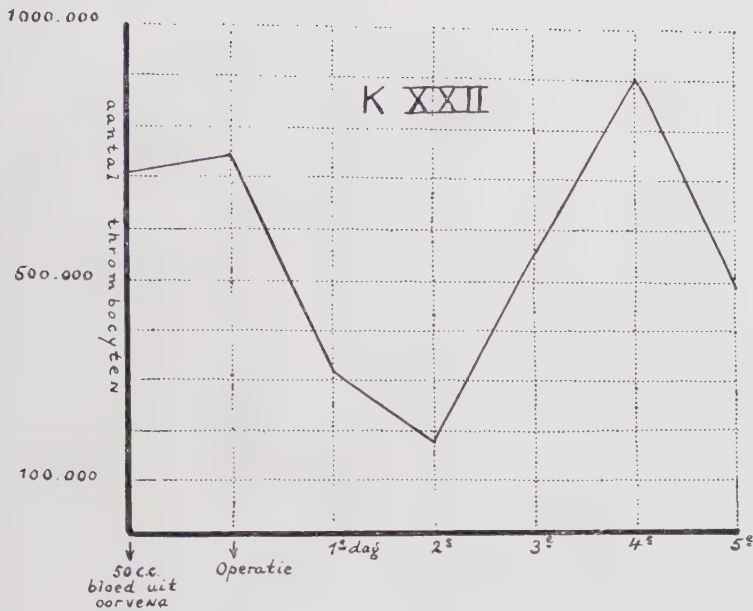


Fig. 9.

Graphische voorstelling van de schommelingen in het aantal bloedplaatjes bij K. XXII. (Voor verklaring zie tekst.)

Hieruit ziet men duidelijk: de aanvankelijke stijging na de bloedafname, dan de zeer sterke daling na de operatie, na 2 dagen sterke stijging, welke den 4den dag post operationem zijn maximum heeft bereikt, met opnieuw een plotselinge daling tot den norm. De „initiale daling” is hier een zeer sterke. Als zoodanig is het geval goed te vergelijken met K II (pag. 56) van de reeks „normale proefdieren”, waarbij de initiale daling eveneens een zeer sterke was. Dezelfde beschouwingen, die daarover op pag. 63 gegeven zijn, kunnen hier ook gelden. Ook hier treedt de stijging iets later op dan gewoonlijk. Dientengevolge kan de daling dieper zijn: de productie van nieuwe thrombocyten komt blijkbaar wel eens wat later „op gang”. Dat zij niet uitblijft bewijst in beide gevallen de stijging tot boven den norm.

Het microscopisch onderzoek van K XXII leverde het volgende op. De venewand is gezwollen en necrotisch. De intima endotheliën zijn zeer sterk gezwollen, nauwelijks

kleurbaar. Hierop liggen groote lagen bloedplaatjes, welke slechts hier en daar kleine ruimten tusschen zich in vrij laten. In deze ruimten vinden we soms fibrine, veelal erythrocyten. Opvallend weinig leucocyten. Meer naar het lumen van het vat neemt de fibrinelaag in dikte toe, om nogmaals afgewisseld te worden door groote bloedplaatjes-agglutinatien. Plaatselijk zien we nu iets van een gelaagden thrombus ontstaan. Het meeste is zuivere witte thrombus.

Vergelijken we nu nog eens de resultaten van onze normale proefdieren en de anaemische dieren. Bij beide soorten telden we op precies dezelfde wijze het aantal bloedplaatjes. Wondgenezing en alles wat daarmee samenhangt verliep — bij de door mij medegedeelde gevallen — steeds op dezelfde normale wijze. We zijn dus alleszins gerechtigd tot vergelijken over te gaan. Welnu, dit vergelijken leert ons, dat er geen principieele verschillen bestaan in de gedragingen van het aantal bloedplaatjes, bij het doen ontstaan van thrombose, bij beide groepen proefdieren. Zoowel bij de eene als bij de andere groep zien wij een initiale daling. Tijdens deze periode worden de bloedplaatjes aan de circulatie onttrokken. Eerst daarna — soms vroeger, soms later, in elk geval echter binnen 2×24 uur — komt het beenmerg in actie en reageert op dit thrombocytenverbruik met een verhoogde productie. Na eenige dagen — meestal 4 of 5 — houdt deze reactie plotseling op en keert in het periphere bloed weer een normale bloedplaatjesspiegel terug.

Nu interesseeren ons nog twee zaken. 1e. Is het waar, dat op ieder bloedverlies oogenblikkelijk een toename van het aantal bloedplaatjes volgt of heeft Bunting (zie pag. 65) gelijk, welke aanvankelijk een daling zag ontstaan? En in de tweede plaats: het ontbreken van verschillen in de aantallen bloedplaatjes tijdens en na het ontstaan van thrombose bij gezonde en anaemische dieren, sluit toch de mogelijkheid nog niet uit, dat er verschillen gevonden worden in den histologischen bouw van dergelijke thrombi of in de uitgebreidheid ervan? Mijn antwoord op de eerste vraag luidt: er treedt inderdaad eerst een daling op van het aantal bloedplaatjes na bloedafname.

Om dit te kunnen aantoonen telde ik een konijn ieder *uur*:
K. XXIV.

uur	roode bldl.	verh. getal	thromboc.
9.—	4.190.000	1 : 8.6	500.000
Van 9.15 tot 9.40 60 cc bloed uit oorvena.			
10.—	3.090.000	1 : 7.8	383.000
11.—	3.040.000	1 : 8.2	370.000

Er is dus inderdaad daling, welke parallel gaat met de daling van het aantal erythrocyten (let op de verhoudingsgetallen!)

uur	roode bldl.	verh. getal	thromboc.
12.—	3.000.000	1 : 5	600.000
dus na ruim 2 uur begint de stijging reeds!			
13.—	3.000.000	1 : 5.4	555.000
14.—	3.000.000	1 : 4.4	690.000
15.—	2.930.000	1 : 4	732.000

Bijgaande graphische voorstelling kan dit nog eens verduidelijken (fig. 10).

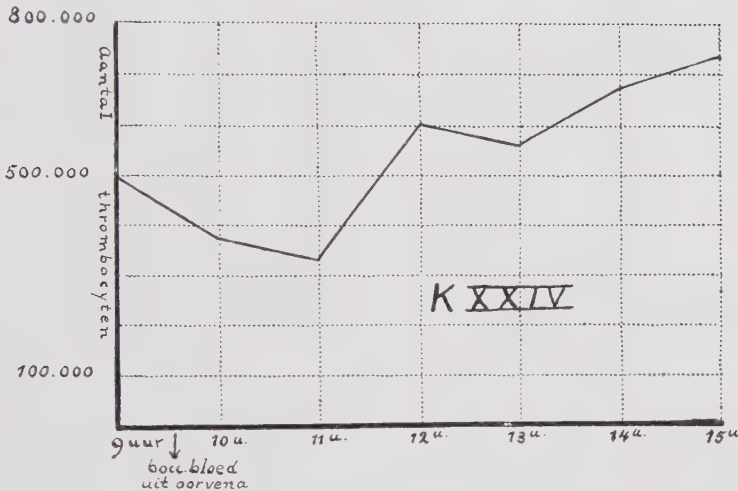


Fig. 10.

Graphische voorstelling van K. XXIV. In het begin van de anaemie neemt het aantal bloedplaatjes af. Reeds na ruim 2 uur stijging!

Met deze proef meen ik duidelijk te hebben aangetoond, dat de stijging in het allereerste begin van de anaemie-konijnen (b.v. in fig. 7 en 9), dus vóór de operatie, bij

nadere analyse ook uit twee deelen bestaat: een daling en een stijging. Dit pleit voor mijn opvatting, dat de „regeneratie” van thrombocyten soms slechts enkele uren behoeft om volledig een *thrombopenie* in een *thrombocytose* om te zetten.

Tenslotte het antwoord op de tweede vraag: welke verschillen bestaan er in anatomischen bouw tusschen thrombi bij normale dieren en thrombi verwekt bij anaemische proefdieren?

Ik ging van de volgende gedachte uit: stel dat men een wandstandigen thrombus kon verwekken in een wijd vat (vena cava inf. b.v.). Er stroomt nu nog voortdurend bloed langs een dergelijken thrombus. De kans, dat hierop steeds weer lagen thrombocyten „afgezet” worden is zeer groot (denk b.v. aan de geribde thrombi, waarbij inderdaad een dergelijk mechanisme bestaat). Bloed, dat relatief meer thrombocyten bevat, moet dan aanleiding geven tot grootere consequatieve thrombi: de voortgeleiding kan hier gemakkelijker plaats vinden, omdat voor den bouw ervan meer materiaal aanwezig is.

Ik kom hiermede tot een laatste en zeer belangrijk probleem van het thrombosevraagstuk. Men weet n.l. niet precies waarom sommige thrombi lokaal aan den wand blijven zitten en andere door voortgeleiding steeds „groeien” en grooter worden. Dat deze laatste het gevaarlijkst zijn, behoeft geen betoog: de kans dat van deze thrombi stukken loslaten is veel grooter, dan van de kleine autochtone thrombi.

Dietrich¹⁾ ziet in dit probleem zelfs het kernpunt van de thromboseleer. Hij zegt: locale wandbeschadigingen leiden tot locale thrombusvorming. Hiervoor is de hulp van de beide andere bekende factoren (bloedstroomverlangzaming en bloedverandering) slechts in zeer beperkte mate noodig. Zijn deze veranderingen inderdaad gering, dan blijft voortgeleiding van den thrombus uit. Zijn die veranderingen wel aanwezig, is er dus een veel dieper

¹⁾ Wesen und Bedingungen der Thrombose und Embolie, Klin. Wochenschr. 1931, 10. Jahrgang, Nr. 2.

grijpende stoornis in de correlatie van de bloedeiwitten etc., dan treedt de consequatieve thrombose wèl op.

Hij noemt de thrombus welke men experimenteel maakt, door b.v. etsing van den vaatwand, dan ook een principieel andere, als die, welke men in de menschelijke pathologie ziet ontstaan. Deze experimenteele thrombus zou zich nooit voortzetten en altijd gelocaliseerd blijven precies op de plaats van de wandlaesie. Als voorbeeld diene bijgaande foto (fig. 11) van de vena cava van K. XXIII. Dit dier werd den 12.II.'31 geopereerd, de vena cava aangestipt met liquor stypticus en den 17.II.'31 gedood. De thrombus is zuiver wandstandig en breidt zich *niet* buiten de plaats van de wandlaesie uit.

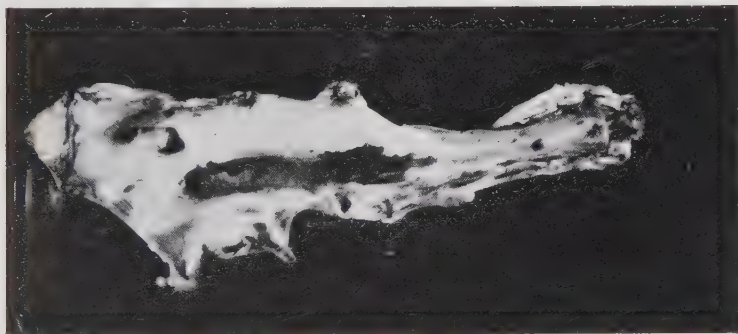


Fig. 11.
Konijn XXIII.
Experimenteele thrombus. Zuiver wandstandig.
De vena cava is opengeknipt. (Zie tekst.)

Deze uitspraak van een thromboseonderzoeker als Dietrich is niet bemoedigend: de waarde toch van het experiment wordt er sterk door verminderd. Deze uitspraak is echter onjuist: men ziet wel degelijk — ook in het experiment — voortgeleide thrombi ontstaan. Dit is van zeer groot belang, daar nu de experimenteel verwekte thrombi en de menschelijke thrombose niet meer door een zoo breede kloof gescheiden worden als Dietrich meende te moeten veronderstellen.

De twee volgende konijnen dienden om te vergelijken, of er verschil in thrombusvorming tusschen het normale en anaemische proefdier bestond.

K. XXVI. 17.III.'31 geopereerd. Vena cava inf. 10 minuten aangestipt met onverdunde liquor stypticus over een oppervlakte van 7 bij 22 m.M.

K. XXV. 17.III.'31 precies dezelfde operatie doen ondergaan. Ook hier werd een oppervlakte van 7×22 m.M. geëst. Tevoren echter (16.III.'31) was het dier *anaemisch* gemaakt (60 cc bloed uit oorvena).

Beide dieren werden precies na 24 uur (den 18.III.'31) gedood. De fixatie in de buikholte, het uitnemen van de v.v. cavae gebeurde bij beide dieren precies gelijk. Uit de hierover gemaakte protocollen neem ik het volgende over: „20.III.'31. Bij beide dieren de buikholte geopend en de vena cava uitgesneden. Beide cavae van achteren opengeknippt. Er blijken een tweetal merkwaardige zaken:

1e. we krijgen *niet* den indruk dat de thrombus in de cava van het anaemische konijn uitgebreider of überhaupt „anders” is als van het normale dier.

2e. en dit is zeker nog merkwaardiger: het is ons nu gelukt om een *voortgeleiden thrombus* te krijgen in beide gevallen. De thrombus ziet er bij beide n.l. aldus uit: over de aangestipte uitgebreidheid (22×7 m.M.) is de wand bedekt met zeer adhaerente thrombusmassa's van eenige dikte (1 à $1\frac{1}{2}$ à 2 m.M.). Dáár op vast zit een „nieuwe”(?) althans anders gebouwde (meer roode) thrombus, die duidelijk voortgeleid wordt in de richting naar het hart toe.

Het is dus blijkbaar zoo: op de plaats van de wandlaesie ontstaat een wandstandige thrombus; hierlangs circuleert bloed en in de richting met den bloedstroom mee zetten zich op den thombus steeds meer bloedbestanddeelen af, waardoor tenslotte in beide gevallen de thrombus obtureerend is geworden (in de vena cava, dus een groot vat, binnen 24 uur!). In tegenstelling met de opvatting van Dietrich zijn de experimenteele thrombi — althans in deze beide gevallen — *niet* te onderscheiden van de „natuurlijke”.

Een tweetal foto's mogen dit verslag illustreeren. Op fig. 12 ziet men den thrombus in de vena cava bij het anaemische konijn en op fig. 13 die van het normale konijn. Beide vertoonen volkomen identieke beelden. Ook micros-

copisch blijkt deze overeenkomst in uitwendige structuur te bestaan.



Een strookje zwart papier is gelegd onder een deel van de voortgeleide thrombusmassa.

Fig. 12.

Experimenteele thrombus in de vena cava inferior. Deze is voortgeleid. K. XXV. Anaemie. Het aangestipte wandgebied was streepvormig. (zie tekst).



Een strookje zwart papier is gelegd onder een deel van de voortgeleide thrombusmassa.

Fig. 13.

Experimenteele thrombus in de vena cava inferior. Juist zooals in fig. 12: voortgeleid. Konijn normaal. K. XXVI. Het aangestipte wandgebied was klein en streepvormig. (Zie tekst).

K. XXV. Venewand gezwollen en necrotisch. Intima zwart verkleurd, ten deele losgelaten van de onderlaag en geslingerd. Erop bevindt zich een beduidende laag thrombocyten, plaatselijk bedekt, soms ook afgewisseld door leucocyten. De thrombocytenlaag vormt een scherpe begrenzing tegenover den appositioneelen verschen rooden thrombus (juist als bij K. XXVI).

N.B. Nergens „hyaliene thrombus” op den vaatwand te zien.

Microscopie K. XXVI. Venewand enorm gezwollen, geheel necrotisch. Intima zwart verkleurd, ten deele afgestooten. Op de intima plaatselijk thrombocytenhoopjes, veelal bedekt met leucocyten. De laatste liggen ook op andere plaatsen direct tegen de intima aan. Fibrine is maar weinig voorhanden. De oorspronkelijke thrombus is duidelijk te herkennen: de afgrenzing tegenover de later afgezette bloedmassa's geschiedt door een dunne laag thrombocyten. De overige thrombus is roode thrombus, waarin plaatselijk groote thrombocytenagglutinatien voorkomen.

Er blijken dus géén verschillen te bestaan in den anatomischen bouw van de thrombi bij normale en anaemische proefdieren.

HOOFDSTUK VI.

*Eenige statistische gegevens over de thrombosegevallen,
waargenomen in het Path. Anat. Lab. te Groningen,
gedurende de jaren 1924—1930.*

Statistische gegevens zijn altijd voorzichtig te beoordeelen. Veelal zegt men dat statistieken liegen. Dit is niet juist: niet de statistieken liegen, maar hoogstens kan men den samensteller ervan beschuldigen van de hem geboden gelegenheid tot onwaarheid spreken gebruik te hebben gemaakt. En dat is niet altijd liegen te noemen. Immers liegen wil zeggen: bewust onwaarheid spreken. Onbewust ditzelfde doen noemt men vergissen. Men spreekt echter niet van „de statistieken vergissen zich”. En toch is men dan dichter bij de werkelijkheid, dan door hen te heeten liegen. Wat toch is het geval? Neem ik mijn eigen onderwerp: het samenstellen van gegevens van bijzonderen aard uit het materiaal van het Pathol. Anat. Laboratorium. Ik tel het aantal thromboses te zamen, dat ik in 2500 sectieverslagen opgeteekend vind. Hiervan maak ik mijn statistiek. Ik ben mij nu echter van een aantal omstandigheden zeer goed bewust:

1. naar alle waarschijnlijkheid is het — bij deze 2500 cadavers aanwezige — werkelijk aantal thromboses beduidend hooger, dan ik uit de verslagen kan putten. Immers niet iedere obducent kijkt steeds even nauwkeurig alle vaatgebieden na. Verder blijft in een groot deel der gevallen de schedelholte gesloten: een aantal thrombi in de sinus van de dura mater zal daarbij ongetwijfeld ongezien gebleven zijn. Ook overigens komt het voor, dat een sectie, welke als nummer wel in het archief bewaard is gebleven en dus bij het aantal secties volledig meetelt — partieel moest blijven. Het was in dergelijke gevallen natuurlijk uitgesloten alle belangrijke vaatgebieden te inspecteeren. Het aantal partieele secties is echter zeer gering.

2. Wij dienen rekening te houden met het feit, dat het

materiaal van het laboratorium afkomstig is van het academisch ziekenhuis. Alle factoren, welke op de bevolking van dat ziekenhuis van invloed zijn, accentueeren zich in het materiaal van het laboratorium. Dat sociale omstandigheden hierbij een groote rol spelen, spreekt vanzelf. Hierdoor is ook te verklaren het grootere aantal mannen in mijn thrombose-statistiek, welk aantal dat der vrouwen beduidend overtreft. Het merkwaardige feit doet zich n.l. voor, dat, ondanks het feit, dat er in het academisch ziekenhuis ieder jaar beduidend meer vrouwen worden opgenomen dan mannen, tóch het aantal sterfgevallen bij de mannen véél hooger is dan bij de vrouwen. Dat de Vrouwenkliniek — waar ook veel gezonde vrouwen worden opgenomen om de partus af te wachten — in het cijfermateriaal een rol speelt, behoeft geen betoog. Zooals echter uit onderstaande tabel, welke samengesteld is uit gegevens van de drie laatst verschenen „Jaarverslagen van het Algemeen Provinciaal-, Stads-, en Academisch Ziekenhuis te Groningen” blijkt, zijn deze verschillen voor mannen en vrouwen constant. De tusschen haakjes geplaatste getallen zijn die van de sterfgevallen.

Opgenomen

<i>patiënten:</i>	Mannen	Vrouwen	Vrouwenafd.
1927	2965 (259)	3854 (152)	780 (20)
1928	2966 (257)	3761 (190)	879 (18)
1929	3030 (297)	4050 (225)	900 (37)

Men zou hieruit mogen concludeeren, dat de mannelijke patiënten eerst later ziekenhuishulp zoeken dan de vrouwelijke. Ik durf mij echter op dit gebied niet te begeven. Sociale factoren spelen hier zeker een rol.

Uit dit alles volgt dus, dat ik mij er zeer goed van bewust ben, dat de werkelijke thromboseverhoudingen anders zullen zijn, dan uit mijn getallen zal blijken. Ieder echter, die met deze omstandigheden rekening houdt, zal den samensteller van de betreffende statistiek niet van „liegen” of „vergiszen” verdenken. Gevoel ik mij nu reeds gerechtigd mijn getallen te publiceeren, des te gereeder vind ik hiervoor aanleiding, nu in den laatsten tijd allerwege statistieken over thrombose gepubliceerd worden. Men meende n.l. te moeten constateeren, dat het aantal throm-

bosegevallen in de verschillende landen beduidend toenam, waarbij vooral de gevolgen (in den vorm van doodelijke longembolieën) steeds grootere afmetingen aannamen. Waar de feiten zoo waren, valt het niet te verwonderen, dat, vooral in Duitschland, het geheele thrombose-onderzoek weer energiek ter hand genomen werd en men begon met het publiceeren van statistieken. De mogelijkheid toch, dat men hieruit het een en ander zou leeren, scheen heel groot. Voor ik echter eenige van deze publicaties in het kort ga bespreken, wil ik allereerst mijn eigen statistisch onderzoek mededeelen. Daarna is er dan gelegenheid de cijfers te gaan vergelijken.

Aard van het materiaal. Zooals reeds opgemerkt, stamt het materiaal uit de verschillende afdeelingen van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, t.w.: de Geneeskundige Kliniek, de Chirurgische Afdeeling, de Afdeeling voor Zenuw- en Zielsziekten, de Gynaecologisch-Obstetrische Afdeeling, de Afdeeling voor Oor-, Neus- en Keelziekten, de Dermatologische Kliniek en de Afdeeling van den Geneesheer-Directeur. Van de laatste afdeeling waren het zonder uitzondering patiënten, welke aan een chronisch lijden, meest longtuberculose of carcinoom, te gronde gingen, welke op mijn statistiek betrokken zijn geworden. Tenslotte werden ook de secties medegerekend, welke in het Kinderziekenhuis verricht werden. De Oogheelkundige Kliniek, evenals het Kinderziekenhuis tot nu toe buiten het „Academisch Ziekenhuis-terrein” gelegen, kon buiten beschouwing blijven, daar hiervan geen secties werden geboekt.

Verdeeling van het materiaal. Daar vooral interesse bestaat voor het eventueele verschil dat heerscht tusschen uitsluitend intern behandelde zieken en die, waarbij een chirurgische ingreep werd verricht, leek het aangewezen de verschillende afdeelingen onderling te groepeeren. Ik verdeelde ze in drie groepen:

a) *Chirurgische groep.* Hiertoe meende ik te moeten rekenen de lijken afkomstig van de afdeeling Chirurgie en van die voor Oor-, Neus- en Keelziekten. Dit vereischt eenige toelichting. Op de Oor-, Neus- en Keelafdeeling worden veel patiënten opgenomen, bij wie zich reeds thrombose ontwikkeld heeft (vooral van de sinus durae

matris). Men kan deze moeilijk post-operatief noemen. Daarentegen heeft de patholoog-anatoom altijd rekening te houden met de status post-operatinonem. En waar nu talrijke cadavers van deze afdeeling kwamen, welke tijdens hun leven een of andere operatie hadden ondergaan, meende ik verstandiger te doen, hen bij de „chirurgische groep” in te deelen. Een straks te geven overzicht van het aantal sinusthromboses zal de waarde van deze afdeeling voor mijn statistiek nog beter belichten.

b) *niet-chirurgische groep*. Hieronder vallen de lijken, afkomstig van de Geneeskundige Kliniek, de Dermatologische Kliniek, de Psychiatr.-Neurol. Kliniek, de Afdeeling van den Geneesheer-Directeur en de Kinderkliniek. Bovendien werden hiertoe alle gevallen gerekend van neonati, afkomstig van de Gynaecologische Kliniek.

c) *de Gynaecologisch-Obstetrische Afdeeling*. Eenerzijds toch is de aard van het materiaal van deze afdeeling zuiver chirurgisch. Anderzijds weet men, dat het materiaal van de Obstetrische Afdeeling, in verband met het thrombose-vraagstuk, een zeer eigen karakter draagt. Ik meende daarom goed te doen, deze afdeeling geheel apart te houden.

Grootte van het materiaal. Het aantal obducties waarover deze statistiek loopt, bedraagt 2500. Deze kwamen voor in een tijdvak liggend tusschen 16 Juni 1924 en 1 Maart 1931. Op deze 2500 cadavers kwamen 384 gevallen voor, waarbij thrombose werd aangetroffen. Deze thrombose kon natuurlijk zeer uitgebreid of ook zeer klein zijn. In *geén* geval werden thromboses op de hartkleppen meegerekend.

De verdeeling van het aantal cadavers over de verschillende *afdeelingen* is de volgende:

I.	groep a	groep b	groep c
	(chirurgisch)	(niet-chir.)	(Gyn.-Obst.)
	989	1388	123
Dit is	39 $\frac{1}{2}$ %	55 $\frac{1}{2}$ %	5 % van het aantal obducties.

Het aantal thromboses bedroeg voor deze groepen:

II.	groep a	groep b	groep c
	156	198	30

Op het aantal thromboses (384) is dit resp.

40.6 %	51.6 %	7.8 %
--------	--------	-------

In werkelijkheid is het beter te vragen: hoeveel van de „chirurgische cadavers” hadden thrombose, hoeveel „niet-chirurgische”, etc.

Van groep a (onder I genoemd) had 15.77 % thrombose.

Van groep b (onder I genoemd) had 14.27 % thrombose.

Van groep c (onder I genoemd) had 24.4 % thrombose.

Hieruit blijkt dus, dat de Vrouwenkliniek, wat het aantal thromboses betreft, bovenaan staat (24.4 %); dan volgen de chirurgische afdelingen (15.77 %) en tenslotte de niet-chirurgische (14.27 %). Het verschil tusschen de chirurgische en de niet-chirurgische patiënten is dus wel gering.

Wat de *geslachten* betreft leert de statistiek het volgende:

2500 secties; hiervan:	1473 man.		1067 vrouw.
dit is	58 %	„ en	42 % „
	van het totale aantal obducties.		

384 thromboses; hiervan:	210 man.	en	174 vrouw.
dit is	54.7 %	„ en	45.3 % „
	van het totale aantal thromboses.		

Betere vergelijkgetallen krijgt men door te zeggen:

van 1067 vrouwen hebben 174 thrombose; d.i. 16.3 %,

van 1473 mannen hebben 210 thrombose; d.i. 14.3 %.

Hieruit zou volgen, dat bij *vrouwen meer thrombose* voorkomt dan bij mannen. Hierbij zal de Vrouwenkliniek wel de grootste rol spelen. Elimineeren we deze uit de statistiek voor mannen en vrouwen, dan ziet deze er als volgt uit:

Van 1473 man. bezitten er 210 thrombose; d.i. 14.3 %.

Van 944 vrouw. bezitten er 144 thrombose; d.i. 15.2 %.

Een klein verschil ten voordeele van de vrouwen blijft bestaan.

De verdeeling in *leeftijdsgroepen* geschiedde als volgt in 6 groepen. In de eerste deelde ik in alle gevallen van 0—20 jaar. Ik meende reeds te mogen veronderstellen, dat in deze groep het geringste aantal thromboses zou optreden. Dat deze indeeling een vrij grove is, ligt voor de hand. Voor de overzichtelijkheid werd zij echter niet verder gesplitst. De volgende groep rekende ik van 21—40 jaar. Uiteraard zal een groot deel van de patiënten

welke op de Obstetrische Afdeeling overleden zijn, hieronder begrepen zijn. Vervolgens klommen de groepen met 10 jaren op: 41—50, 51—60, 61—70, 71 en hooger. Ook bij deze laatste groep is een onderverdeeling — vanwege het dan te klein wordende aantal — achterwege gelaten.

Op het aantal secties betrokken ziet deze verdeeling er als volgt uit:

0-20 jr.	21-40 jr.	41-50 jr.	51-60 jr.	61-70 jr.	71 en >
827	486	282	327	327	251

In percenten van het aantal secties (2500) uitgedrukt:
 33 % 19.5 % 14.5 % 13 % 13 % 10 %

Het aantal thromboses voor deze groepen bedroeg:

57	81	54	69	66	57
----	----	----	----	----	----

In percenten van het aantal thromboses (384):
 14.8 % 21.1 % 14.1 % 18 % 17.2 % 14.8 %

Berekent men echter het percentage thromboses in iedere leeftijdsgroep op het aantal secties, dat in iedere groep voorgekomen is, dan worden de cijfers:

0—20	(57 thromb. op 827 secties)	=	6.8 %.
21—40	(81 „ „ 486 „)	=	16.7 %.
41—50	(54 „ „ 282 „)	=	19.2 %.
51—60	(69 „ „ 327 „)	=	21.1 %.
61—70	(66 „ „ 327 „)	=	20.2 %.
71—>	(57 „ „ 251 „)	=	22.5 %.

Ter vergelijking volge hier een overeenkomstige statistiek van Lubarsch.¹⁾

21—30 jr.	8.6 %.
31—40 „	11.6 %.
41—50 „	13.35 %.
51—60 „	19.7 %.
61—70 „	20.2 %.

Hieruit ziet men dus duidelijk het aantal thromboses toenemen met den stijgenden leeftijd van het individu.

De schommelingen in de verschillende jaren was als volgt:

¹⁾ Allgemeine Pathologie 1905 I. Verlag J. F. Bergmann, Wiesbaden.

jaar	aantal obducties	aantal thromb.	% thromb. v. h. aantal jaarl. obducties.
1925	330	59	18 %
1926	360	54	15 %
1927	350	65	18.6 %
1928	391	54	14 %
1929	444	66	15 %
1930	382	50	13 %

Het percentage thromboses schommelt in ons materiaal tusschen 13 % en 18.6 % gedurende de laatste 6 jaren. Een oorzaak heb ik niet kunnen ontdekken.

Een toename van het aantal thromboses is — percentsgewijze uitgedrukt — niet aanwezig. Eerder het tegendeel.

Er wordt verband gelegd ¹⁾ ²⁾ tusschen het optreden van thromboses en het jaargetijde. Tel ik alle obducties op in de maand Januari van de jaren '25, '26, '27, '28, '29 en '30, ook de in die maand voorgekomen thromboses en bepaal dan het percentage thromboses van het aantal secties in die maand en vervolgens in de andere maanden van het jaar, dan ziet mijn staat er als volgt uit:

	Obd.	Thromb.	%.
Jan.	201	36	18 %
Febr.	197	39	20 %
Maart	203	21	10 %
April	210	30	14½ %
Mei	208	28	13½ %
Juni	172	29	17 %
Juli	173	30	17.2 %
Aug.	166	24	14½ %
Sept.	153	28	18 %
Oct.	163	26	16 %
Nov.	178	25	14 %
Dec.	175	32	18 %

Hieruit ziet men dus, dat er nogal beduidende schommelingen in de verschillende maanden van het jaar kunnen optreden. Of er ook eenige beteekenis in gelegen is, dat de maanden Maart, April en Mei zulke betrekkelijk lage

¹⁾ Kilian. Kl. Wochenschr. 1930 I, blz. 731.

²⁾ Glahn, Bruns' Beiträge zur kl. chir. Bd. 152, H₃, 1931.

waarden vertoonen tegenover de wintermaanden December, Januari en Februari, durf ik niet bevestigend te beantwoorden. In verband met mijn betrekkelijk kleine getallen denk ik hier eerder aan een toevallige omstandigheid.

Wat de oorzaken van de thrombose betreft kan ik uit de sectieprotocollen het volgende opteekenen. (Ook hier geldt weer, dat de pathologische processen, welke als oorzaken aangemerkt konden worden, in werkelijkheid nog wel frequenter zullen zijn voorgekomen.)

Hartlijden, in den vorm van dilatatio cordis, myocarditis fibrosa, sclerose van de arteriae coronariae, myodegeneratio e.d., welke dus een slechten invloed op de circulatie uitoefenen, vond ik in 143 gevallen van alle thromboses, d.i. in 37.3 %.

Acute infecties, op eenigerlei wijze in verband te brengen met de ontstane thrombose, hetzij, doordat de thrombus zèlf geïnfecteerd bleek, hetzij dat in het wortelgebied van den thrombus een infectiehaard gelegen was, in 108 gevallen, d.i. in 28.4 % ¹⁾.

Maligne tumoren ²⁾, met of zonder metastasen, maar, waarvan in het algemeen gezegd kan worden, dat zij een zekere mate van cachexie veroorzaakt hadden in 88 gevallen, d.i. in 23 %.

Eenigerlei operatieve ingreep in 125 gevallen, d.i. in 32.3 %.

Tuberculose van actieven aard ³⁾ (als regel in de longen, in enkele gevallen niertuberculose of peritonitis tuberculosa) werd gevonden in 35 gevallen, d.i. in 9.1 %.

Prostaathypertrophie, welke ook anatomische afwij-

¹⁾ Natuurlijk is het aantal ontstekingsprocessen in de cadavers ergens aangetroffen, beduidend hooger. Waar echter geen verband gelegd kon worden, zijn deze gevallen niet mede gerekend. Of dit terecht geschiedt, wordt door sommigen (K r e t z) betwijfeld; door anderen (B e n e k e) geschiedt de indeeling juist zoo, als ik hierboven deed.

²⁾ Talrijke van deze kwaadaardige gezwellen waren natuurlijk secundair geïnfecteerd. Deze vorm van infectie werd echter niet bij de „infectie” groep medegerekend. L u b a r s c h (Allg. Pathol. 1905) doet dit wel.

³⁾ Deze tuberculeuse aandoeningen werden ook niet medegerekend onder de groep „ontstekingen”. Ook hiermee deed L u b a r s c h dit wel.

kingen (in den zin van balkenblaas of (en) hydronephrose) ten gevolge had gehad, troffen we aan in 16 gevallen, d.i. in bijna 4.2 %.

Een partus was in 11 gevallen, niet langer dan 4 weken geleden, aan de thrombose voorafgegaan, d.i. in bijna 3 %.

Traumata (alle fracturen van de ledematen) waren aanwezig in 9 gevallen, d.i. in 2.3 %.

Verder zijn misschien nog de volgende afwijkingen van belang, waarbij het percentage, dat zij voorkwamen, vanwege de kleine getallen, weggelaten wordt:

Cachexie (uit anderen oorzaak dan t.b.c. of maligne tumor (b.v. bij levercirrhose e.d.)) in 9 gevallen.

Decubitus bestond in 7 gevallen.

Bij 8 cadavers met thrombose werd een *ulcus ventriculi* of *ulcus duodeni* aangetroffen.

Na *verbranding* vonden wij slechts in 2 gevallen thrombose.

Diabeteslijders waren tijdens hun leven 3 cadavers met thrombose.

Bloedziekten waren bij 5 cadavers aanwezig. (Hiervan was 1 geval van chlorose, 1 geval van pernicieuse anaemie, 1 geval van mycosis fungoides en 2 gevallen van myeloïsche leucaemie).

Vat ik de voornaamste getallen samen in een tabel, dan ziet deze er aldus uit:

Overzicht van de belangrijkste ziekten, waarbij thrombose aangetroffen werd.

Hartlijden	Operatie	Infectie	Maligne tumoren
143	125	108	88
37.3 %	32.3 %	28.4 %	23 %
T.b.c.	Prostaat hypertr.	Partus	Trauma
35	16	11	9
9.1 %	4.2 %	3 %	2.3 %

Eenige beschouwingen wil ik gaarne hieraan vastknoopen.

Uit de getallen blijkt het eminente belang van de circulatiestoornissen, welke grootendeels onder de rubriek „hartlijden” gerangschikt zijn. Evenwel leidt

natuurlijk ook een zeer groot deel van de meeste andere groepen tot deze bloedstroomverlangzaming, hetzij lokaal, hetzij algemeen.

Het aantal maligne tumoren is hoog (88 op 384). Lubarsch trof op 584 cadavers met thrombose 103 gevallen van carcinoom en 11 van sarcoom; d.i. samen 114 of bijna 20 %. Dit komt dus goed overeen met mijn waarde van 23 %.

Dat een maligne tumor ook door druk op den vaatwand tot thrombose kan leiden, is genoegzaam bekend. Dit is nogal eens het geval met tumormetastasen aan de leverhilus welke op de vena portae drukken.

Zooals ook uit enkele van mijn opmerkingen blijkt, is het percentage voor de „infectiegroep” lager dan in talrijke andere publicaties. Ik meen echter aan het door mij gevolgde principe te moeten vasthouden. Tuberculose, b.v. van de long, zal toch als regel op den duur een slechte hartswerking ten gevolge hebben. Zoo men dan al een oorzaak voor een eventueel ontstane thrombose in zoo'n geval zou willen aangeven, dan is het dunkt mij toch nogal gezocht om de ontsteking (van tuberculeusen aard) hier de hoofdrol te laten spelen. Dat men op dergelijke wijze tot hooge percentages komt voor de ontstekingsgroep (Lubarsch 70.9 %!), spreekt vanzelf. (Ook geïnfecteerde tumoren werden door Lubarsch medegerekend, evenals elke recidiveerende of chronische endocarditis). Dat men echter in een bepaald geval voorzichtig dient te zijn met de waarde, welke men aan een aanwezige ontsteking dient toe te kennen, illustreert het volgende geval:

S. 2498; man 48 jr. Afd. Chir. overl. 23.2.'31. Phlegmoneuse ontsteking van het *rechter* onderbeen. Streptococcensepsis. Thrombose van de *linker* vena femoralis en vena iliaca interna. Dit komt wel vaker voor, o.a. vernam ik een dergelijk geval mondeling van Dr. J. van Gulik: een man kreeg een wondje aan zijn linker been, met linkszijdige lymphanitis, echter thrombose van de rechter vena femoralis. Eerst veel later thromboseerde ook de linker vena femoralis.

Op zichzelf genomen is het aantal thrombosegevallen bij eenigen vorm van *actieve tuberculeuse ontsteking* in

mijn statistiek betrekkelijk laag. In de oudere literatuur geeft Liebermeister¹⁾ veel hogere waarden aan (bij hem bereken ik, dat de Brun in 1884 24 % vond). Ook Lubarsch²⁾ vindt veel hogere waarden. Van zijn 584 cadavers met venethrombose waren er 185 of ruim 31 %, waarbij in het lichaam eenigerlei vorm van actieve tuberculose gevonden werd³⁾. Verder vergete men ook niet, dat men nu ook ruim 25 jaar verder is in de tuberculosebestrijding!

Het aantal gevonden thromboses bij *prostaathypertrophie* is betrekkelijk gering (vergelijk hiervoor de straks te bespreken longembolieën). De overige cijfers geven geen aanleiding tot bijzondere opmerkingen.

Tenslotte wil ik nog mededeeling doen van de *topographie* van mijn thromboses.

De verhouding venen : hart : arteriën was in al mijn gevallen te zamen 74.5 : 15.1 : 10.4. Lubarsch geeft aan venen : arteriën = 77.5 : 22.5. Ferge⁴⁾ vindt deze getallen: venen : arteriën = 76.3 : 23.7. Hierbij werd het linker hart tot de arteriën gerekend, de rechter hartafdeeling tot de venen. In dat geval worden mijn cijfers venen : arteriën = 80 : 20. Zooals men ziet, komen al deze getallen goed met elkaar overeen; ik vind nog iets meer venenthrombose. Ongetwijfeld kwamen ook in mijn gevallen de thromboses in de venen, overwegend in de onderste lichaamshelft voor. Om hiervan een overzicht te geven, voeg ik bijgaande schets toe⁵⁾. De getallen in de

¹⁾ Virch. Archiv. Bd. 197, Blz. 332.

²⁾ l.c. blz. 179.

³⁾ De getallen van Lubarsch zijn in elk opzicht aan den hoogen kant. Vergelijk zijn noot op blz. 170, waarin hij dit ook wel gevoelt, doch niet wil toegeven. Hij zegt: „Diese auffallend grossen Zahlen sind eher noch zu niedrig als zu hoch..... Die Angaben Mannaberg's (Wien, Klin. Wochenschr. 1899, Nr. 10/12), der unter 1800 Sektionen nur 96 Fälle von Thromben gefunden = 6 % sind mit meinen nicht zu vergleichen, weil augenscheinlich nicht bei den Sektionen mit der gleichen Sorgfalt danach geforscht wurde und eben nur die grösseren Thrombenbildungen auffielen.”

⁴⁾ Handbuch Krehl-Marchand blz. 253.

⁵⁾ Voor de hierbij verleende hulp zeg ik mijn mede-assistent, den Heer J. W. van Rooy, hartelijk dank.

cirkels duiden het aantal thrombi aan, dat in het betreffende vat of vaatgebied gevonden is.

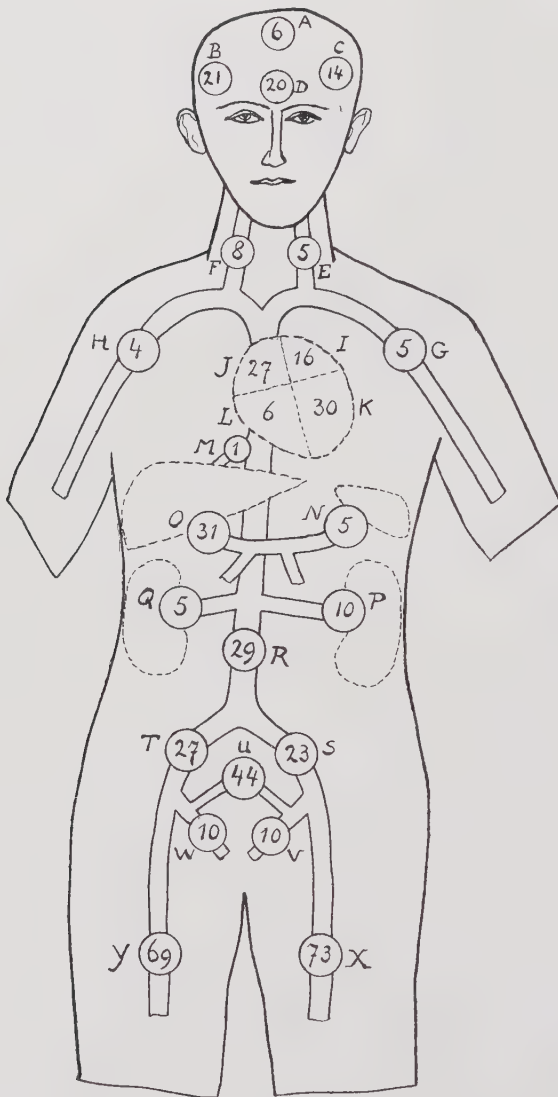


Fig. 14.

Schematische voorstelling van de topographische localisatie van de thrombose in de venen en in het hart. (Zie tekst).

De schets vereischt de volgende toelichtingen. Het aantal hierin geteekende thromboses is eenerzijds grooter

dan het opgegeven aantal van 384 (telt men n.l. in de figuur, dan vindt men 499 thrombi), anderzijds geringer. Dit ligt daaraan, dat hier àlle, in de betreffende venen voorgekomen thromboses meegerekend zijn. Een cadaver, dat dus èn thrombose had van de linker vena femoralis, de vena portae, in het r. hartoor en in een durasinus, telde nu mee voor vier. Thrombi, waarvan duidelijk was, dat zij in één vaatgebied waren ontstaan, b.v. in variceuse vena saphena, en voortgeleid waren in andere (vena femoralis, vena iliaca, vena cava), werden voor één gerekend¹⁾.

Lager is het ingeteekende aantal, omdat geen arteriën in de schets opgenomen zijn, en ook, omdat bepaalde vaatgebieden hier niet op voorkomen (vena poplitea, cubitaalvenen, bijnierven, etc.).

De beteekenis van de bijgeschreven letterteekens is de volgende

- A = sinus sagittalis superior.
- B = sinus transversus + sinus sigmoïdeus d.
- C = sinus " + " " s.
- D = sinus cavernosus (s. + d.)
- E = vena jugularis interna sinistra.
- F = " " " dextra.
- G = vena subclavia sinistra.
- H = " " " dextra.
- I = linker voorkamer.
- J = rechter voorkamer.
- K = linker kamer.
- L = rechter kamer.
- M = venae hepaticae.
- N = vena lienalis.
- O = vena portae (v. mesent.inf.; v. mesent.sup.)
- P = vena renalis sinistra.
- Q = " " " dextra.
- R = " " " cava inferior.
- S = " " " iliaca communis sinistra.
- T = " " " " dextra.
- U = bekkenvenen (plexus prostaticus, venae uterinae, etc.)
- V = vena iliaca interna sinistra.
- W = " " " " dextra.
- X = " " " femoralis sinistra.
- Y = " " " " dextra.

Voor vergelijking van deze figuur kan ik verwijzen naar de tabel van Lubarsch, welke ik hier verkort overneem (bldz. 171).

¹⁾ Dit is dezelfde maatstaf, als die, welke Lubarsch aanlegt.

In 584 gevallen van thrombose waren 786 aders zitplaats van den thrombus:

Bekkenvenen (plexus prostaticus, uterinus, vaginalis, haemorrhoidales)	283	keer
vena femoralis	241	„
rechter voorkamer	53	„
rechter kamer	42	„
vena cava inf.	13	„
sinus longitudinalis	16	„
„ transversus, etc.	15	„
vena jugularis	10	„
„ renalis	9	„

Voor het linker hart waren de cijfers:

linker voorkamer	16	keer
linker kamer	33	„

Ook voor deze getallen geldt mijns inziens weer, dat Lubarsch (b.v. voor de bekkenvenen) rijkelijk aan den hoogen kant is gebleven. Toegegeven moet echter door mij worden, dat de belangrijke vaatkluwens van het bekken lang niet altijd zorgvuldig gecontroleerd zijn geworden (noch macroscopisch, noch microscopisch).

Zeker véél minder thromboses vonden wij in de rechter kamer van het hart, dan Lubarsch.

Voor de overige afdeelingen zijn deze verschillen veel kleiner.

Belangrijk overwegen ook in mijn materiaal de venae femorales. Dat in de linker vena femoralis een paar thromboses meer voorgekomen zijn dan rechts, beschouw ik als toeval¹⁾.

Een bijna doorslaggevend argument voor het belang van de bloedstroomverlangzaming, is het vrijwel afwezig zijn van thrombose in de venae hepaticae (in mijn statistiek in één geval, n.l. bij actinomyose van de lever; bij Lubarsch in drie gevallen). Deze venae zijn zeer kort en liggen ook zeer dicht bij het hart. De circulatie zal er ten opzichte van de periphere venen nog het minst lijden. Dat dit echter toch voorzichtig is op te vatten, blijkt uit het groote aantal stuwingslevers, dat men in talrijke cada-

¹⁾ Talrijke onderzoekers doen dit niet: zie Bencke blz. 252; de linker vena femoralis zou gedrukt worden door de erover heen loopende art. iliaca dextra, hypog. sin. en sacral. media. Men zou dus meer thrombose van de linker vena femor. dan van de rechter mogen verwachten. Door sommigen is dit ook inderdaad gezien, door anderen niet.

vers aantreft. Of misschien hier specifieke, thrombose-remmende, stoffen, welke dan door de lever geleverd zouden moeten worden, werkzaam zijn, is niet zeker.

Het voorkomen van nierventhrombose, hetzij éézijdig of dubbelzijdig, is niet zoo heel zeldzaam. In de groote meerderheid der gevallen vonden wij ze bij tuberculose van de nier(en), vaak ook bij amyloïde degeneratie ervan. Ook bij — waarschijnlijk van te voren — gezonde nieren kan deze aandoening aangetroffen worden. De veranderingen van de nieren zelf kunnen hierbij verschillende zijn, soms daarentegen geheel ontbreken. De thrombose komt links meer voor dan rechts. Dit vinden ook andere onderzoekers (F a h r¹)).

Tenslotte blijkt uit de schets het groote aantal van de sinusthromboses. In de overgroote meerderheid waren dit geïnfecteerde thrombi, vaak uitgaande van een ontstoken middenoor of via de infectieus gethromboseerde venae ophthalmicae de sinus cavernosus bereikend. Echte „marantische” sinusthromboses waren er slechts weinig. Eén geval van zeer uitgebreide sinusthrombose betrof een — van te voren geheel gezonde — gravida (in de 35e week van de zwangerschap. S. 2323.) Merkwaa-digerwijze werden hierbij geen bloedingen in de hersenen aangetroffen.

Over het voorkomen van thrombose in arteriën kan ik kort zijn. Het blijft steeds weer frappant, dat, ondanks het feit dat laesies van de intima in arteriën zoo veel veelvuldiger zijn dan in de venen, toch het aantal thromboses van de arteriën zoo veel zeldzamer is. Dit moet zijn oorzaak vinden in den snelleren bloedstroom in de arteriën. Een geval als het volgende kan een en ander toelichten:

S. 1130; man, 60 jr., overl. 22.IX.'27. Interne Afdeeling.

Thrombose van linker ventrikel, rechter atrium, aorta abdominalis en rechter art. iliaca communis. Nergens in de venen thrombose gevonden.

Klinische diagnose: atriumfibrilleeren.

Path. Anat. Diagnosen: dilatatio cordis; myocarditis fibrosa; arteriosclerosis generalis.

¹) F a h r in Handbuch Henke-Lubarsch VI/1, blz. 131.

Een langzame bloedstroom bestond hier dus zeker, evenals er zeker intimadefecten aanwezig waren. Onverklaard blijft echter in een dergelijk geval het feit, dat er — hoewel elders in het lichaam (hart en groote arteriën) toch wel thrombi gevonden werden — in de venen nergens thrombose aangetroffen werd. Waren er misschien reeds te veel bloedplaatjes verbruikt? Of verkeerde het endotheel van de venewanden nog in te goeden toestand?

II.

Embolieën.

Het meest van klinisch belang zijn de longembolieën. Het is nog wel eens moeilijk een beslissing te nemen, of men met autochtone thrombose of met verslept materiaal te doen heeft. Volgens P. Möller¹⁾ is dit wel altijd mogelijk. Dikwijls zal men den gevolgttoestand van den embolus, inplaats van dezen zelf, als zoodanig noteeren (b.v. infarcten, abscessen).

Zoo vond ik van 384 gevallen van thrombose 178 longembolieën, d.i. 46.3 %!!

Lubarsch vond van 584 venethromboses 347 maal, d.i. 59.1 % longembolie.

Zooals men ziet, zijn dit wel zeer hooge getallen.

Belangrijker nog zijn de doodelijke longembolieën. Hiervan geven zeer talrijke schrijvers, gedurende de laatste jaren, overzichten. Ik noem Fahr²⁾, Hörning³⁾, Oberndorfer⁴⁾, Gruber⁵⁾, Bodon⁶⁾, Nürnberger⁷⁾, Joel⁸⁾ en talrijke anderen. In de Hollandsche literatuur vinden wij gegevens van Ham-

¹⁾ Zieglers Beiträge Bd. 71, 1923. Ook als diss. bij Fibiger.

²⁾ Klin. Wochenschr. 1927, blz. 2179.

³⁾ Dtsch. Z. f. Chir. 207, 1928.

⁴⁾ Münchner Med. Wochenschr. 1928, blz. 684.

⁵⁾ Klin. Wochenschr. 1930, blz. 721.

⁶⁾ Orv. Hetil (Hongaarsch). Referaat in Centralbl. f. Allg. Pathol. u. Path. Anatomie, Bd. 51, no. 3, 1931.

⁷⁾ Med. Klinik. 1930, Nr. 16—17.

⁸⁾ Med. Klinik 1930, Nr. 10.

mer¹⁾). Deze laatste vond van elke vijf thromboses in been- en bekkenvenen één eindigen in een doodelijke embolie. Ook was het hem opgevallen, dat 5/6 van de cada-vers welke hieraan te gronde waren gegaan, tot de zeer dikke (vetlijvige) individuen gerekend moesten worden²⁾. Hammer vindt, dat het aantal doodelijke embolieën de laatste jaren toeneemt. Gruber geeft een uitgebreide statistiek (van 1871—1927). Het percentage doodelijke embolieën wisselt bij hem:

1871—1880	1.78 %.
1881—1890	3.28 %.
1891—1900	0.96 %.
1901—1910	1.08 %.
1911—1918	1.70 %.
1919—1927	2.41 %.

Men zou hieruit inderdaad kunnen concludeeren, tot toename gedurende de laatste decennia. Echter het hooge percentage in de jaren 1881—1890 zou ons kunnen ver-raden, dat wij ook hier met „physiologische” schomme-lingen te doen hebben. Tot dezelfde conclusie komt Nürnberg-er. In sommige statistieken is de toename echter zeer overtuigend.

*Bij ons eigen materiaal vonden wij 36 zeker-doodelijke longembolieën*³⁾). Bovendien waren er nog 2 gevallen, waarvan wij niet durfden beslissen, of de aanwezige long-embolie doodelijk was geweest.

Dit getal 36 beteekent dus, dat wij op ons materiaal van 2500 secties 1.44 % doodelijke embolieën vonden.

Verder zegt het, dat 9.37 % van het aantal (384) thromboses een doodelijke longembolie geeft. Het is wel een veel lagere waarde dus, dan Hammer vond (20 %) ⁴⁾. Bovendien beteekent het, dat van alle long-embolieën (178) er 20.2 % doodelijk was.

¹⁾ Ned. T. v. Gen. 1930, I, blz. 815.

²⁾ Zie hiervoor — ook voor literatuur — bij Boshamer l.c.

³⁾ Een bijzondere mate van vetlijvigheid was niet aanwezig.

⁴⁾ Hammer geeft echter aan, dat deze 20 % daardoor ontstaat, dat hij uitsluitend de embolieën in acht neemt, welke hun ontstaan aan primaire been- en bekkenvenenthrombose te danken hebben.

De 36 embolieën verdeelen zich als volgt over de verschillende klinieken:

Chirurgie	Niet-Chirurg.	Gynaecol.
16 (+ 1?)	13 (+ 1?)	7

De verdeling naar de leeftijden was:

0-20 jr.	21-40 jr.	41-50 jr.	51-60 jr.	61-70 jr.	71 jr. en ouder
1	6	7	12 (+ 1?)	8 (+ 1?)	2

Het geval beneden de 21 jaar betrof een kind van 11 maand van de chirurgische afdeling, waar thoracotomie bij verricht werd voor rechtszijdig pleuraëmpyeem. Bij de obductie bleek de embolus uit de rechter vena subclavia afkomstig te zijn. *Practisch gesproken komt doodelijke longembolie beneden de 20 jaar niet voor.* (1 geval op 827 secties, waarvan 57 met thrombose; zie hiervoor).

Post operatief waren van de 36 doodelijke longembolieën 18, d.i. 50 %.

1 trad op na een partus.

2 volgden bij fracturen (dit is veel; van de 9 thromboses bij fracturen 2 doodelijke embolieën!)

Na pleura- en buikpuncties traden eveneens 2 doodelijke embolieën op. In beide gevallen (man van 41 jr. afd. Chir. overl. 11.VIII.'27 en vrouw van 36 jr. afd. Gynaec. overl. 18.XII.'29) werd veel vocht ontlast. Kort daarna trad dan de doodelijke embolie op.

Klinisch herkend werden van deze embolieën 28, d.i. in bijna 80 % van de gevallen.

Niet-herkend — m.a.w. het klinisch verloop van de doodelijke longembolie bleef onopgemerkt, hetgeen nogal eens voorkomt — in 5 gevallen, d.i. in bijna 14 % van de gevallen.

In de overige 6 % (waaronder ook de twee dubieuze gevallen gerekend moesten worden) bleek klinisch een vermoeden op longembolie te bestaan, zonder dat nochtans deze diagnose klinisch met zekerheid te stellen was. Eerst aan de sectietafel verkreeg men hierover zekerheid, uitge-

zonderd in twee gevallen, waarin ook de obducent zich niet met stelligheid durfde uiten.

Wat de aard der operaties betreft vind ik het volgende vermeld:

laparotomie	4 x.
appendectomie	2 x.
mammaäмпutatie	2 x.
thoracotomie	2 x.
extirpatie dermoïdcyste (adnexa)	1 x.
ventrofixatio uteri	1 x.
supravaginale hysterectomie	1 x.
prostatectomie	1 x.
jejunostomie	1 x.
herniotomie	1 x.
cholecystectomy	1 x.
hydrocele testis (instulping v. Winkelmann)	1 x.

Ik wil nog opmerken, dat in het geval van de herniotomie, welke bilateraal uitgevoerd werd, er een sterke prostaathypertrophie bestond.

Ik meen hiermede eenigszins een beeld te hebben gegeven van het voorkomen van thrombose en embolie gedurende de jaren 1924-1931 in het Path. Anat. Laboratorium te Groningen. Een volledig beeld kon dit — zooals reeds opgemerkt — niet worden. Ook het feit, dat het klinisch gedeelte van deze statistieken niet bewerkt is kunnen worden, maakt haar niet overzichtelijker. (B.v. 2 doodelijke embolieën na appendectomie zegt weinig, als men niet weet, hoeveel van deze operaties er in genoemd tijdvak zijn uitgevoerd). Desondanks meen ik, dat er in deze getallen wel iets bruikbaar schuilt. Aan een uitspraak over de al of niet aanwezige toename van het aantal thromboses en doodelijke embolieën gedurende de laatste jaren, waag ik mij niet: daarvoor staan mij uit de daaraan voorafgaande jaren geen gegevens ten dienste. In dit opzicht krijgen mijn getallen documentaire waarde voor latere onderzoekers.

De vraag, zoo vaak opgeworpen: komt de toename van het aantal thromboses, eventueel van het aantal doodelijke embolieën, door de betere interne behandeling, of zijn

de uitgebreidere chirurgische ingrepen hieraan schuld, beantwoord ik, in verband met bovenstaande, al evenmin. Trouwens, de hierop tot nu toe gegeven antwoorden pleiten zoowel voor het een en tegen het ander, alsook omgekeerd. Mijn kleine statistiek zal hier wel geen gewicht in de schaal werpen.

HOOFDSTUK VII.

Samenvatting en conclusies.

Naar aanleiding van een publicatie van Budde en Kürten deed ik een onderzoek naar de waarde, welke een z.g. vóór-operatie, als thrombose-remmende factor, kon bezitten. In een reeks van experimenten gelukte het mij niet, met de door de schrijvers toegepaste techniek, thrombose te verwekken. Hierdoor verviel de geheele vraagstelling.

Het *Hector Treub-fonds* schreef — eveneens naar aanleiding van bovengenoemde publicatie — een prijsvraag uit. Mijn conclusie te dien aanzien luidde, dat het Bestuur van dit Fonds wellicht de inkleeding van den vraag vruchtbaarder had kunnen maken, indien het vooral de nadruk gelegd had op de twijfel, welke men ten opzichte van de mededeelingen van Budde en Kürten had mogen koesteren.

In een andere reeks van proeven werd getracht een methode te vinden, welke in staat is constant thrombose te verwekken. Hierin ben ik geslaagd, door gebruik te maken van liquor stypticus. Dit etsmiddel — mits in voldoende concentratie en gedurende eenigen tijd (minuten) aangewend — gaf in elk geval thrombose. Hierna werden systematische onderzoeken verricht over het aantal bloedplaatjes bij konijnen in normalen toestand en tijdens het ontstaan van thrombose. Hierbij kwam aan het licht, dat het aantal bloedplaatjes zéér kort na het etsen van den vaatwand — door welke etsing thrombose ontstaat — belangrijk daalt. Deze daling, welke niet veroorzaakt kan worden door de operatie of door de narcose, zooals contrôleproeven bewijzen, is een duidelijke aanwijzing, dat de — voor den thrombusopbouw benodigde bloedplaatjes in eerste instantie aan de circulatie onttrokken worden. Dit is mede een bewijs — waarin wij nog gesterkt werden door de histologische beelden — dat de eerste thrombus-aanleg uitsluitend uit thrombocyten bestaat.

Op deze thrombopenie reageeren de producenten der bloedplaatjes met een verhoogde productie. Na zeer korten tijd reeds — meestal vier of vijf dagen na het ontstaan van den thrombus — bestaat er een duidelijke thrombocytose. Deze thrombocytose duurt maar zeer kort en maakt, doordat de productie plotseling geremd wordt, plaats voor een normaal aantal bloedplaatjes. Het is bekend — en bovenstaande experimenten bevestigen dit ten volle — dat er zeer snelle reacties door het aantal thrombocyten geleverd kunnen worden. In dit verband zij nog genoemd het experiment van Bizozzero¹⁾. Hij onttrok aan een proefdier volledig al zijn bloedplaatjes, door het een groote hoeveelheid bloed af te tappen, dit te defibrineeren en het gedefibrineerde bloed vervolgens weer in te spuiten. Zette hij dit een aantal malen voort, dan bleven er in het bloed van het proefdier nauwelijks bloedplaatjes over. Na 5 dagen was het oorspronkelijke aantal weer volledig terug, vaak zelfs nog meer dan normaal. Ook dit wees dus op een zeer snelle vernieuwing van de thrombocyten.

Om een vergelijking te kunnen maken met de menschelijke pathologie, deed ik ook experimenten op kunstmatig anaemisch gemaakte konijnen. Het bleek, dat ook hier tijdens het ontstaan van den thrombus een initiale daling van het aantal bloedplaatjes optrad. Ook hier werd deze thrombopenie door een thrombocytose gevolgd, en wel in denzelfden tijd en in dezelfde mate. Na deze thrombocytose volgde dan ook weer een „critische” daling van het aantal thrombocyten. Principieele verschillen tusschen de curven van het aantal bloedplaatjes tijdens het ontstaan van thrombose bij normale en anaemische konijnen, bestonden er niet. Wèl talrijke overeenkomsten. Vooral is van belang, dat de histologische bouw van de thrombi bij beide reeksen van proefdieren — de normale en de anaemische — vrijwel volledig overeenstemt.

Dietrich maakt bezwaar tegen het feit, dat men de experimenteele thrombose wil vergelijken met de men-

¹⁾ Intern. Beitr. zur wissenschaftl. Medizin Rudolf Virchow gewidmet. 1891, Bd. 1.

schelijke. Volgens hem is deze vergelijking niet geoorloofd, omdat de experimenteel verwekte thrombus nooit aanleiding geeft tot voortgeleide thrombusvorming, welke laatste juist in de menschelijke pathologie zoo veelvuldig gezien wordt. Bovendien is het immers deze vorm van thrombose, welke aanleiding geeft tot loslaten van stukken thrombusmateriaal, dus tot de embolieën. In tegenstelling met de opvatting van Dietrich ben ik van meening, dat een vergelijking tusschen de experimenteele en menschelijke thrombose wèl gerechtvaardigd is. Ik grond mijn meening vooral op het feit, dat het mij wèl gelukt is voortgeleide thrombusvorming te doen ontstaan. Hiervan zijn een tweetal fotografische afbeeldingen bijgevoegd. Ook hier bleek, dat zoowel „normale” als anaemische proefdieren dit soort van thrombose kan vertoonen. Weliswaar zag ik in mijn experimenten geen enkele maal longembolie optreden, maar dit wil niet zeggen, dat dit — bij voortgezette proeven — ook niet het geval zou zijn geweest. Is het dus geoorloofd op grond van den bouw en het gedrag van den experimenteel verwekten thrombus, een parallel te trekken met hetgeen wij in de menschelijke pathologie zien, dan moet dit ook — tot op zekere hoogte — voor het gedrag van de bloedplaatjes gelden. Vooràl moet dit het geval zijn bij de post-operatieve thrombose. Mijn conclusie in dezen luidt: vervolgt men meermalen daags het aantal thrombocyten bij geopereerde patiënten en ziet men een daling in dit aantal optreden, dan is het gevaar groot, dat zich bij den betreffenden patiënt een thrombus bezig is te vormen. Duurt deze daling maar zeer kort en wordt zij gevolgd door een belangrijke stijging, dan kan men bijna zeker zijn, dat hier thrombose is opgetreden. Daling van het aantal bloedplaatjes toch, zien we slechts bij een zeer gering aantal ziekten. Deze daling is dan echter altijd van eenigszins langeren duur. Anders is het met de stijging. Hier komen een groot aantal ziekten in aanmerking, welke ik ten deele in het betreffende hoofdstuk genoemd heb. Men zal in een aantal gevallen — waarbij de daling niet duidelijk uitgesproken, de stijging echter wèl duidelijk waarneembaar is — deze ziekten dus in de differentiaaldiagnose moeten betrekken. Op deze

wijze lijkt het mij dus mogelijk thrombose vroegtijdig te diagnostiseeren. Dat deze vroeg-diagnose ook hier van groote waarde is, behoeft geen betoog. De klinische onderzoekers zullen dit werk aan hun patiëntenmateriaal moeten uitbouwen!

In het laatste hoofdstuk werden de statistische gegevens gepubliceerd van het aantal thromboses en doodelijke longembolieën, waargenomen op 2500 secties. Hierbij was gelegenheid nog eens in het kort de oorzaken voor het ontstaan van thrombose te bespreken. Ook uit dit materiaal bleek, dat bij circulatiestoornissen, maligne tumoren en infectieziekten thrombose het meest veelvuldig gezien wordt.

Wat de topographie betreft waren ook in mijn gevallen, de venen van de onderste lichaamshelft het meest de localisatie van den thrombus.

Afzonderlijk werden de aantallen voor de verschillende leeftijden en mannen en vrouwen vermeld. Een indeeling werd gemaakt naar den aard van de behandeling. Bij het aantal doodelijke embolieën bleek 50 % post-operatief te zijn. Overigens werd geen meening geuit of er te Groningen al dan niet gesproken mag worden van een toename van het aantal doodelijke embolieën. Daarvoor waren te weinig gegevens uit voorafgaande jaren beschikbaar.

Wat tenslotte het samenstellen van statistieken over thrombose in het algemeen betreft, komt het mij gewenscht voor, dat ook andere auteurs hun materiaal op dezelfde uitvoerige wijze bewerken, als in de hier meegedeelde statistiek geschied is. De waardeering en onderlinge vergelijking van getallen en groepen, van leeftijd en behandelingsmethode wordt daardoor een juistere.

INHOUD.

HOOFDSTUK I.

Inleiding pag. 9

HOOFDSTUK II.

Historische beschouwingen over thrombose . . . „ 14

HOOFDSTUK III.

Het experimenteele thrombose-onderzoek. Litera-
tuurbespreking „ 26

HOOFDSTUK IV.

Eigen experimenteel thrombose-onderzoek I . . . „ 34

HOOFDSTUK V.

Eigen experimenteel thrombose-onderzoek II . . „ 40

A: bij gezonde dieren „ 49

B: bij anaemische dieren „ 64

HOOFDSTUK VI.

Statistische gegevens „ 79

HOOFDSTUK VII.

Samenvatting en conclusies „ 99

